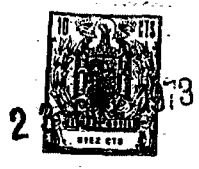


NOV 19 1976



F.C. 12-2-76

419868

Int. Cl. A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA de una Patente de Invención a nombre de: SOLCO Basel A.G., de nacionalidad suiza, domiciliada en 4127 Birsfelden, Rührbergstrasse 21 (Suiza); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPLEJO DE CODEINA Y 6-AMINO-2-METIL-HEPTAN-2-OL".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de un complejo de codeína y heptaminol, 6-amino-2-metil-heptan-2-ol, con características antitusivas.

5

Desde hace largo tiempo se conocen agentes entitativos que como sustancia activa contienen codeína. La codeína es capaz de reprimir específicamente el reflejo de tos irritativa. La administración de dosis plenamente eficaces de codeína está ligada no obstante con efectos secundarios muy indeseables, sobre todo con espasmos en el tracto intestinal. Pueden aparecer también pílороespasmos graves, y el estreñimiento es un fenómeno normal cuando se está bajo

10



419868

5 terapia con codeína. Por otro lado la codeína como derivado si-
milar a la morfina puede conducir eventualmente a hábito en el
caso de administración permanente de una elevada dosis. Hasta
ahora no existía ninguna posibilidad de reforzar la actividad
de la codeína mediante ningún tipo de aditivo. Por consiguien-
te, existía una gran necesidad de obtener un preparado que con
una fracción de la dosis de codeína hoy día necesaria ejercie-
se un efecto terapéutico suficiente.

10 El heptaminol es un agente puramente cardiotónico,
que resfuerza la contracción sistólica del músculo cardíaco, su-
prime una hipotonía arterial y acrecienta el volumen de irriga-
ción sanguínea de los vasos de la coronaria. Véase para ello:
Marquardt y otros. Medizinische Welt 1961, 2576-9, Garrett Arch.
Int. Pharmacodyn. 1954 C, Nº 1, 17-34, Marsh y otros, Journal of
15 Pharmacology and experimental Therapeutics 103, 178 (1954).

Por lo tanto, es muy sorprendente el hecho de
que el agente cardiotónico heptaminol, que por sí mismo no ejer-
ce ningún efecto amortiguador de los reflejos de tos irritati-
va, refuerce considerablemente la actividad de la codeína cuan-
do sea añadido a dicha codeína.
20

El efecto de la nueva combinación de codeína, y hep-
taminol pudo ser comprobado inequívocamente en un gato narcoti-
zado de acuerdo con el método de R. Domenjoz, Archiv für exper-
imentelle Pathologie und Pharmakologie (1952) 215, página 19.

25 En gatos narcotizados se provocaron, de acuerdo con -
el método de Domenjoz, reflejos de tos mediante excitación por
vía eléctrica del Nervus Laryngicus superior. La estimulación



419868

eléctrica se ajustó de modo tal que la inyección intravenosa de clorhidrato de codeína en dosis de 1 mg/kg reprimió el reflejo de tos durante 8 a 10 minutos. Si en las mismas condiciones, en lugar de clorhidrato de codeína puro se inyecta una mezcla de clorhidrato de codeína (1 mg/kg) y de clorhidrato de heptaminol(1-3 mg/kg) se reprime durante 16 a 20 minutos el reflejo de tos.

T A B L A

Animales de ensayo por serie de mediciones	Duración media de la amortiguación del reflejo de tos en minutos después de estimulación eléctrica del Nervus Laryngicus superior a intervalos de 2 minutos después de administración por vía intravenosa de			
	Codeína.HCl 1 mg/kg	Codeína.HCl + HeptaminolHCl		
		1+1 mg/kg	1+2 mg/kg	1+3 mg/kg
12 gatos	8 - 10	16	18	20
Otras observaciones	Disminución de la presión sanguínea en la carótida	Ninguna disminución de presión sanguínea medida en la carótida.		

Estos descubrimientos son de gran interés práctico, especialmente para la terapia de la bronquitis crónica, que en muchos países del hemisferio Norte ha llegado a ser un grave problema.

Mediante la adición de heptaminol a codeína se pue-



419868

de disminuir en aproximadamente 40% la dosificación de codeína, es decir por debajo del umbral de dosis que en el caso de administración regular provoca los efectos secundarios indeseables e intolerables a la larga que inicialmente se han descrito.

5

Esto ocurre especialmente con el estreñimiento, que es el efecto acompañante regular máximamente indeseable de una medicación con codeína suficiente para reprimir la tos.

10

En el caso de utilizarse y administrarse la composición de codeína/heptaminol, en la dosificación suficiente para amortiguar el reflejo de tos, todavía no aparece estreñimiento.

15

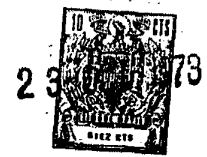
Por consiguiente, se ha logrado un progreso sorprendentemente grande en el tratamiento eficaz de casos de bronquitis crónica.

20

La adición de heptaminol tiene además otro efecto favorable. La depresión respiratoria que aparece bajo la codeína así como el enfisema pulmonar observado sobre todo en pacientes ancianos debido a la tos crónica y la insuficiencia cardíaca, que amenazan como peligro para los dos efectos, se debilitan e impiden ampliamente por medio del heptaminol.

25

El agente obtenido por el procedimiento de acuerdo con el invento para la represión específica del reflejo de tos sobre todo en el caso de bronquitis crónica está caracterizado por lo tanto por el hecho de que además de una sal de codeína contiene una sal por adición de ácido fisiológicamente tolerable de heptaminol - 6-amino-2-metil-heptan-2-ol-, que disminuye la dosis de codeína necesaria para la terapia, de



419868

modo tal que no aparecen efectos secundarios esenciales del alcaloide.

El agente es administrado preferiblemente por vía oral. Además de una dosis reducida de codeína con respecto a la medicación normal contiene por cada dosis individual 15 a 50 mg de una sal por adición de ácido de heptaminol.

El procedimiento para la preparación del agente específico exento de efectos secundarios para amortiguar el reflejo de la tos está caracterizado porque a una sal de codeína, especialmente fosfato de codeína o clorhidrato de codeína, se añade en una proporción de mezcla de al menos 1:1 y preferiblemente 1:2 hasta 1:4, una sal por adición de ácido de heptaminol (6-amino-2-metil-heptan-2-ol) y a continuación la composición obtenida es transformada de acuerdo con métodos de por sí conocidos en formas de administración oral: tabletas, grageas, jarabes, etc.

En el caso de la preparación de las diferentes formas de administración se procura que éstas, por cada dosis individual (tabletas, grageas, cucharaditas de jarabe, etc.), contengan 3 a 20 mg de una sal de codeína y 5 a 50 mg de heptaminol en forma de clorhidrato o de sulfato.

Para la producción de un preparado de acción retardada pueden producirse grageas de 3 capas, en las cuales se reparten en las tres capas dosis 3 a 4 veces mayores de codeína y heptaminol en las proporciones citadas.

El procedimiento para amortiguar la tos irritativa está caracterizado por lo tanto porque se administra por vía



419868

peroral al paciente una composición sólida o líquida que contiene 3 a 20 mg de una sal de codeína y 5 a 50 mg de una sal por adición de ácido de heptaminol por cada dosis individual.

EJEMPLO

5 1) Tabletas

a) 1400 g de clorhidrato de codeína son mezclados con 1400 g de clorhidrato de heptaminol y a continuación son transformados con los editivos usuales, tales como fécula de maíz o de trigo más estearato de magnesio, para formar un granulado y se comprimen para formar 200.000 tabletas cada una con un contenido de 7 - mg de codeína. HCl y de heptaminol . HCl.

A continuación las tabletas pueden ser grageadas adicionalmente. Estas son indicadas para la pediatría.

15 b) 1.450 g de fosfato de codeína son mezclados con 2.900 g de clorhidrato de heptaminol, y son transformados ulteriormente de acuerdo con el Ejemplo 1 a).

2) Grageas

20 3.600 g de fosfato de codeína son mezclados con 3,600 g de sulfato de heptaminol y a continuación son transformados con los editivos y procedimientos usuales para formar - 100.000 grageas de 3 capas.

Las grageas están compuestas de manera tal que se liberan inmediatamente en el estómago 18 mg de fosfato de co -

SECRET - 7 - 1970



419868

5 deína y 18 mg de sulfato de heptaminol. Una segunda dosis de 6 mg de fosfato de codeína y 6 mg de sulfato de heptaminol es desprendida y resorbida 20 minutos después de la administración, y los restantes 12 mg de fosfato de codeína y 12 mg de sulfato de heptaminol por gragea son desprendidos y resorbidos por disolución del núcleo interior de las grageas sólo 2 a 3 horas después de la administración.

10 Estas grageas son apropiadas especialmente para ser tomadas antes de ir a dormir. La dosificación está calculada para personas adultas.

Tabletas adecuadas para niños son producidas de igual modo, pero contienen una dosis tres veces menor.

3) Jarabe para la tos

15 60 g de fosfato de codeína, 200 g de clorhidrato de heptaminol y 130 kg de Sirupus simplex [Sirupus Sacchari] (densidad relativa 1,32) son mezclados, son provistos con agentes correctores del sabor, tales como por ejemplo aroma de naranja o de limón, son homogeneizados y cargados en 1000 - frascos.

20 Dosificación: niños 1 a 2 cucharaditas; adultos 2 a 3 cucharaditas (aproximadamente 5 ml).

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.



419868

5 1.- Procedimiento para la preparación de un complejo de codeína y 6-amino-2-metil-heptan-2-ol, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de codeína, especialmente - fosfato de codeína o clorhidrato de codeína, con una sal por adición de ácido de 6-amino-2-metil-heptan-2-ol.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar los aductos: una sal de codeína y una sal por adición de ácido en una proporción en peso de 1:1 hasta aproximadamente 1:4.

10 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de sal por adición de ácido de 6-amino-2-metil-heptan-2-ol se utiliza para la reacción el sulfato o clorhidrato de este aminoalcohol.

15 4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPLEJO DE CODEINA Y 6-AMINO-2-METIL-HEPTAN-2-OL".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 OCT. 1973

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELA



M/