

150-398

435898

REF.: H 12323 cas 15 0/2614 03/PC

COFE//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SOCIETE D'ETUDES ET D'EXPLOITATION DE
MARQUES ET BREVETS S.E.M.S.

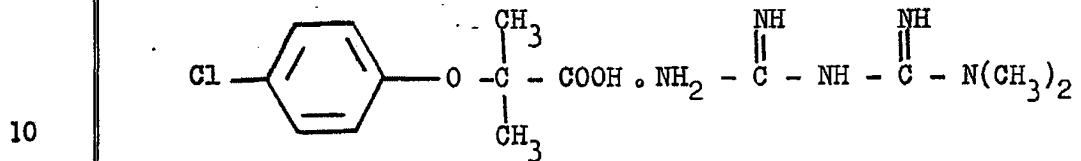
RESIDENCIA: 6 ter rue Denis Papin, 92600 ASNIERES,
Francia.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
CLOFIBRATO DE METFORMINA.

Prioridad: Patente francesa nº 74.09963 del 22-3-74
l.a.

1 Esta invención se refiere, como producto industrial
nuevo, a la sal del ácido clofíbrico, igualmente denominado
ácido 2-p-clorofenoxi-2-metil-propiónico, y metformina. Se
refiere igualmente al procedimiento de preparación de es-
5 ta sal y a su aplicación en terapéutica.

El clofibrato de metformina según la invención es el
monoclofibrato de metformina y responde a la fórmula:



Esta sal puede ser preparada a partir de la metformi-
na y del ácido clofíbrico según un método conocido en sí.

15 Como la base libre no es un producto comercial, se
preconiza, según la invención, partir del clorhidrato de met-
formina. El clorhidrato de metformina, en solución en un
alcohol inferior, principalmente metanol al 2 % de agua, se
trata con una resina aniónica para obtener la metformina ba-
se. Esta última se salifica a continuación con ácido clofíbr
con en el seno de acetona.

20 A continuación se da un ejemplo de preparación en
modo alguno limitativo sino a título ilustrativo. Este ejemplo
se refiere a la fabricación de alrededor de 5 kg de clofibra-
to de metformina.

EJEMPLO

25 El material consiste en:

- dos cubas para la preparación y almacenamiento de las solu-
ciones,
- una columna de 40 l (altura útil: 1,50 m),
- un reactor de 150 l,
- 30 - el material de filtración y secado habitual.

1 Las materias utilizadas son:

- clorhidrato de metformina	3000 g (18,1 moles)
- ácido clofibríco	3875 g (18,1 moles)
- metanol	242 l
5 - acetona	100 l
- solución acuosa de sosa de 40 g/l	100 l
- agua desmineralizada	500 l
- resina aniónica (Duolite A 101 D)	25 kg

10 El método operatorio comprende las etapas sucesivas siguientes:

- Colocación de la resina en la columna, con ayuda de agua desmineralizada.
- Regeneración de la resina (porque comercialmente la resina Duolite A 101 D se encuentra en forma Cl) por paso de la solución de sosa y después lavado con agua desmineralizada hasta que el eluato es neutro (es necesario utilizar alrededor de 400 l de agua desmineralizada).
- 15 - Lavado de la columna con 100 l de metanol al 2 % en volumen de agua que ha resultado ser el disolvente de intercambio óptimo.
- 20 - Disolución del clorhidrato de metformina en 82 l de metanol al 2 % de agua.
- Paso de la solución así obtenida sobre la resina, con control del contenido en cloruro del eluato recogido ($\ll 50$ ppm con respecto a la solución).
- 25 - Lavado de la columna con 60 l de metanol al 2 % de agua y reunión del eluato correspondiente con el precedente. Eluato total: 142 l de solución de metformina base.
- 30 - Concentración en seco del eluato total, a vacío y a una temperatura exterior de 40°C , pudiendo llegar hasta 60°C al fi-

1 nal de la concentración para eliminar totalmente el agua.
 Cuando todo el disolvente se ha eliminado, la metformina base se concretiza en forma de un sólido amarillo claro (rendimiento del orden del 99 % del teórico). Esta metformina
5 base seca será inmediatamente salificada con ácido clofíbrico y todavía puede contener antes de la fase de salificación un 1 % (en peso) de clorhidrato de metformina sin inconveniente posterior.

 El metanol se recupera a partir del destilado.

10 - Lavado de la resina con 100 l de agua desmineralizada y recuperación del metanol arrastrado por este lavado. En esta fase, la columna está dispuesta para una nueva operación que comienza por la regeneración.

15 - Disolución de la metformina base, en el reactor de concentración, con 100 l de acetona, con agitación.

 Filtración sobre un coadyuvante de filtración de una pequeña cantidad eventual de producto coloreado insoluble (constituído principalmente por clorhidrato de metformina no recuperado).

20 - Adición inmediata al filtrado, con agitación, del ácido clofíbrico en estado sólido.

 El ácido clofíbrico pasa a solución mientras que el clofibrato de metformina cristaliza (puede ocurrir que esta cristalización se produzca antes del paso completo del ácido a solución; esto carece de consecuencias posteriores).
25 La agitación se prosigue durante 4 horas después de iniciarse la cristalización.

30 - Almacenamiento en cámara fría de la solución que contiene el clofibrato de metformina formado.

 - Filtración para recibir el clofibrato de metformina formado

1 y después lavado con cuatro veces 5 l de acetona enfriada con hielo y escurrido máximo. Recuperación de la acetona a partir del filtrado.

- Secado en estufa ventilada regulada a 40°C.

5 Asi se obtienen 5 kg o algo más de clofibrato de metformina, en forma de un polvo cristalino blanco, es decir con un rendimiento global de alrededor del 80 % con respecto a la cantidad teórica calculada a partir de las cantidades estequiométricas de clorhidrato de metformina y de ácido clofibrico empleadas. Si se tiene cuidado de concentrar parcialmente a vacío (a la temperatura ambiente) la solución acetónica de metformina base (por ejemplo retirando alrededor de 15 l de acetona), el rendimiento puede aumentar hasta 90-95 %.

10

- P.f. 165°C (en tubo capilar).

15

Desde el punto de vista físico, esta sal, que solo puede ser anhidra inicialmente, tiene un punto de fusión diferente del del ácido clofibrico (120°C en tubo capilar) y de la metformina base (110°C en tubo capilar).

20

El espectro infrarrojo es diferente de los espectros del ácido clofibrico, de la metformina base y de la mezcla equimolecular de ácido clofibrico y metformina base. El espectro infrarrojo pone en evidencia la salificación ya que los picos a 2700, 2500, 1600 y 1300 cm^{-1} del COOH libre del ácido clofibrico y el pico a 1320 cm^{-1} de la metformina base no aparecen para la sal.

25

Teniendo en cuenta los resultados analíticos, existen fuertes indicios para creer que la sal obtenida según la invención sea el monoclofibrato de metformina, es decir la sal equimolecular.

30

Finalmente el clofibrato de metformina es soluble

1 en agua fría (1 g en 5 ml de agua), dando soluciones de pH
próximo a la neutralidad. Esta sal es igualmente muy solu-
ble en metanol y etanol. Es poco soluble en acetona (1 g en
5 100 ml) a la temperatura ambiente e insoluble en benceno,
cloroformo y hexano.

Los resultados de los ensayos farmacológicos han
demostrado que la sal de la invención tenía propiedades ven-
tajosas diferentes de la suma de las del ácido clofíbrico y
la metformina. En lo que se refiere a la toxicidad, se han
10 obtenido, en el ratón de raza Swiss, los valores siguientes:

DL-50 por vía oral 1,60 g/kg

DL-50 por vía intraperitoneal 0,85 g/kg.

La sal de la invención posee una acción hipoglice-
mante sobre la diabetes aloxánica del conejo. En lo que se
15 refiere a la acción hipocolesterolemica, se ha observado
una mejora de los depósitos lipídicos en el conejo que reci-
be un régimen hipercolesterolemico y en el ratón obeso diá-
bético genéticamente, siendo neta esta mejora a nivel ar-
terial.

20 La sal de la invención permite, por lo tanto, la
regulación glicémica sin riesgo de accidente hipoglicémico,
el tratamiento y la prevención de las complicaciones vascu-
lares de la diabetes. Igualmente permite el tratamiento y
la prevención de las afecciones ateromatosas.

25 Según la invención, se preconizan composiciones
terapéuticas que contienen, en asociación con un vehículo
fisiológicamente aceptable, el clofibrato de metformina. Es-
tas composiciones serán administradas preferentemente por
vía oral o por vía parenteral, dependiendo la dosis cotidiana
30 na del estado del paciente según que este último sea o no

1 diabético.

Si el sujeto es diabético, la dosis cotidiana viene determinada en función de la glicemia. Por el contrario, si el sujeto no es diabético, la dosis cotidiana de clofibrato de biguanida será de 0,5 a 2 g, repartida en varias tomas.

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento de preparación de clofibrato de metformina caracterizado por hacer reaccionar el ácido clofíbrico con la metformina.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por:

15 a) transformar el clorhidrato de metformina en metformina base mediante una resina aniónica, empleando como eluyente metanol al 2 % de agua y después

b) hacer reaccionar la metformina base y el ácido clofíbrico en solución en acetona.

20 3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CLOFIBRATO DE METFORMINA.

25

30

