



Concedida el Registro de acuerdo con los datos e ilustraciones en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

19 ES	11 NUMERO 468.322	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 29 marzo 1978	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
- -	- -	- -

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA - -
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DEL BENICLAN"

71 SOLICITANTE (S)

DOCTOR ANDREU S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Barcelona - Moragas, 15

72 INVENTOR (ES)

Dr. Angel Lázaro Porta y D. Francisco Martínez Alvarez

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

MARCELINO CURELL SUÑOL

R-2491-49-III

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de DOCTOR ANDREU S.A. de nacionalidad española, domiciliada en BARCELONA, Calle Morgas, 15, -
5. por "Procedimiento para la preparación de un derivado del benciclán".- Inventores: Dr. Angel Lázaro Porta y D. Francisco -
Martínez Alvarez. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

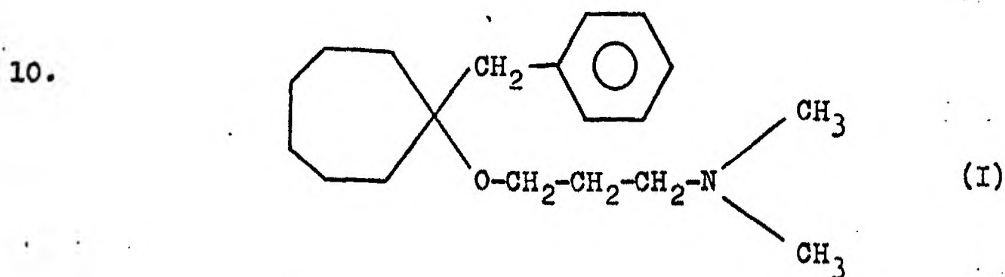
La presente invención conforme se indica en su enunciado, se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado del benciclán. - - - - -
10.

Son conocidos diversos compuestos del benciclán, en especial sales orgánicas, cuyos procedimientos de fabricación han sido descritos en las patentes españolas 421.189 y
15. 426.180. - - - - -

Estas sales fueron sintetizadas con el fin de llegar a la preparación del benciclán en una fórmula galénica de -
más cómoda administración y más rápida absorción. Esta fórmula galénica en forma de gotas, lograda mediante la formación de sales de benciclán tales como hexamato, acefilinato,
20.

etc., solubles en agua, proporcionaba a la solución un fuerte sabor amargo y ligeramente anestésico. - - - - -

5. Ante este inconveniente que dificulta la aceptación del medicamento por parte del enfermo que se trata de un modo prolongado, la invención se plantea el problema de proporcionar un compuesto en el que dicho sabor se mejore considerablemente. El benciclán base, líquido oleoso, de peso molecular 289,465 y fórmula: - - - - -



15. es una base con un pKa = 9,07, a 20°C, poco miscible con el agua y soluble en disolventes apolares. La solución acuosa saturada de benciclán base en agua pura tiene un pH = 9,13, porque fija un protón del agua sobre el N, liberando un oxhidrilo. La base protonada es un ácido débil de pKa = 4,93.-

20. Aplicando la ecuación de Henderson-Hasselbach - - -

$$pKa - pH = \log \frac{[base\ protonada]}{[base\ libre]} = - 0,06$$

$$9,07 - 9,13$$

en donde [base libre] = 53,54%. - - - - -

Con objeto de tener una visión completa de la ionización del benciclán protonado en función de pH se han calculado en la Tabla I los correspondientes valores del % de ionización y sus logaritmos decimales, para poder apreciar mejor las diferencias cuantitativas en la zona de pH inferior a 7, que es la que más interesa: - - - - -

T A B L A I

Ionización del catión protonado de benciclán		
pH	% ionización	log % ionización
0	0,0000000851	-7,07
1	0,000000851	-6,07
2	0,000008513	-5,07
3	0,000085129	-4,07
4	0,00085112	-3,07
4,5	0,002691	-2,57
5	0,008511	-2,07
6	0,08504	-1,07
7	0,840	-0,075
8	7,84	0,89
8,5	21,30	1,326
9	45,98	1,662
9,07	50,-	1,699
9,5	72,91	1,862
10	89,48	1,95
11	98,83	1,9948
12	99,88	1,9994
13	99,98	1,99990
14	99,99	1,99995

Cuanto mayor es la concentración de base libre, mayor es el sabor amargo de las soluciones de benciclán, porque el grupo amarógeno de la molécula es el: - - - - -

5.



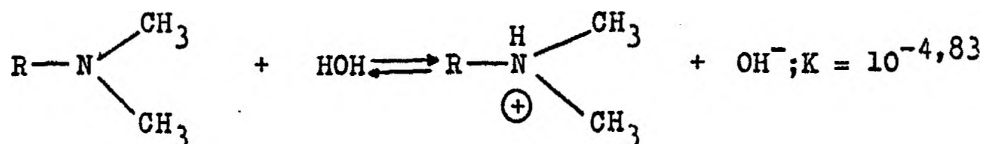
que actúa como aceptor de protones y que, de acuerdo con Kubota y Kubo [Nature, 223, 97-99 (1969)], puede originar una "unidad de amargo" con los grupos donadores de protones, en las proteínas de la superficie de microvellosidades de las papilas gustativas, por formarse un puente de hidrógeno entre el sustrato y el benciclán, siempre que ambos grupos se puedan situar a una distancia de $\approx 1,5 \text{ \AA}$. - - - - -

10.

15.

Si el benciclán (por disminución del pH) está protonado, la posibilidad de formar estos puentes queda disminuida ya que actúa más como donador que como receptor, dependiendo de la situación del equilibrio: - - - - -

20.

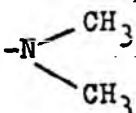


En el estudio de las sales descritas en las patentes españolas números 421.189 y 426.180, se selecciona el ácido teofilín-acético, como anión para la formación de sales con benciclán. - - - - -

25.

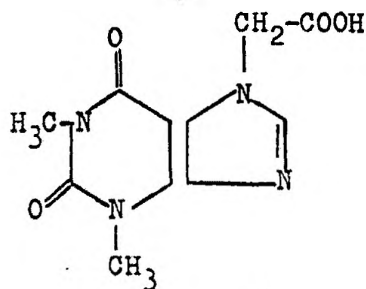
Experimentalmente se ha comprobado que bajando el pH,

disminuye el sabor amargo de las sales de benciclán, y estudiando el espectro de RNM de benciclán base y de teofilín-acetato de benciclán puede verse claramente el efecto de la protonación del N. - - - - -

5. La señal correspondiente a los protones del grupo  ha pasado de 2,18 ppm en la base a 2,61 ppm en el teofilín-acetato. - - - - -

El ácido teofilín-7-acético, de fórmula: - - - - -

10.



(II)

15. tiene un P.M. = 238.205 y es un ácido semifuerte que tiene una constante de ionización: - - - - -

$$K = 1,122 \times 10^{-3} \quad \text{y un } pK_a = 2,95$$

siendo un sólido cristalino poco soluble en agua. - - - - -

20. Pero si se suspende en agua 2,9094 g de ácido teofilín-acético y 3,5355 g de benciclán base (proporciones estequiométricas) y se enrasa a 100 ml se obtiene, mediante agitación intensa, una solución clara de teofilín-acetato de benciclán al 6,45% que es la concentración empleada en la formulación en gotas. - - - - -

25.

El pH de esta solución es 5,8 y suponiendo que la ionización de la sal es completa y aplicando un cálculo análogo al del benciclán base, podemos conocer la concentración de base libre: - - - - -

5.
$$pKa - pH = \log \frac{[base\ protonada]}{[base\ libre]}$$

$$9,07 - 5,8 = \log \frac{[base\ protonada]}{[base\ libre]} = 3,27$$

10.
$$\frac{[base\ protonada]}{[base\ libre]} = 1862$$

$$[base\ libre] = 0,0537 \%$$

15. Para hacer menor esta concentración, se baja el pH por adición de un exceso de ácido teofilín-acético hasta llevarlo a un pH de 4,5 y se alcanza un valor de 0,0027% en base libre que es 20 veces inferior al de pH = 5,8. Las pruebas experimentales de sabor han dado un resultado claramente perceptible. Si no se ha bajado más el pH es porque se plantean problemas galénicos con la solubilidad de la sacarina amónica empleada como edulcorante, que precipita por debajo de pH 4,13, a 20°C, y se ha procurado alejarse de este límite como medida de estabilidad al frío. - - - - -

25. El ácido teofilín-acético forma una sal muy soluble en agua con el benciclán base, y esta solubilidad está por -

encima del 40%. Además, este ácido o su anión tiene una acción farmacológica "per se" que se considera conveniente para reforzar la propia del benciclán, ya que actúa como estimulante del sistema cardiovascular mediante su efecto inotrópico moderado y ligeramente vasodilatador. A los cuales habría que añadir su acción diurética y mejora de las condiciones respiratorias a través de un efecto relajante de la musculatura lisa bronquial. - - - - -

10. Si a esto se une la acción inhibitoria sobre la disociación del benciclán protonado del ácido libre porque tiene un pKa menor (2,95 \leftarrow 4,93), corrigiendo el sabor, y su acción altamente solubilizante en medio acuoso se comprende el interés que tiene también desde el punto de vista galénico.-

15. Otros factores que se tuvieron en cuenta para la corrección del sabor, fue el empleo del edulcorante apropiado.

Para seleccionar el edulcorante, se ha tenido en cuenta la potencia relativa de los mismos que se resume a continuación. - - - - -

	<u>Edulcorante</u>	<u>Potencia relativa</u>
20.	Lactosa	0,27
	Manitol	0,40
	Glicerina	0,50
	Sorbitol	0,50
	Glucosa	0,50
	Fructosa	1,--
	Ciclamato sódico	30,--
25.	Dulcina	200,--
	Sacarina	500,--
	P 400	3.000,--

Hemos desechado el P.4.000 porque es anestésico (su mándose con ello al efecto del benciclán) y porque está considerado como dudoso desde el punto de vista de su toxicidad.

5. La sacarina sódica se disuelve en agua y su solución al 3% da un pH de 5,8. Pero si se acidifica el medio hasta pH 4,5, precipita la sacarina ácida que es poco soluble en estas condiciones. - - - - -

10. Para poder ajustar el pH a 4,5, sin tener esta incompatibilidad, se ha recurrido al empleo de sacarina amónica - que produce, en solución acuosa, un pH de 4,5, a la concentración empleada, estando esto en concordancia con la acidez requerida para las soluciones de teofilín-acetato de benciclán. - - - - -

15. La percepción del sabor amargo está preferentemente localizado en las papilas caliciformes de la base de la lengua. Las sustancias que tienden a fijarse sobre estos receptores amortiguan la sensación producida por las sustancias - amargas, y en este sentido las sustancias polihidroxiladas - (azúcares, glicoles, etc.) se comportan como antagonistas de la percepción del sabor amargo. Esta es la razón por la que se ha incorporado a la fórmula un 5,55% (p/v) de glicerina y un 3,77% (p/v) de alcohol etílico de 96°. - - - - -

25. El sabor amargo es una sensación difícil de eliminar, sobre todo en las sustancias que como el benciclán producen una sensación persistente. - - - - -

La literatura recomienda para estos casos emplear: café, regaliz o la mezcla anís-menta. Se han obtenido los mejores resultados con una concentración muy baja de anís.-

5. Además esta baja concentración es beneficiosa porque produce un menor cansancio del paladar en el enfermo que se trata de una forma continua. - - - - -

10. El procedimiento según la invención se caracteriza fundamentalmente por hacer reaccionar por medio de su suspensión en agua y con agitación intensa, proporciones estequiométricas de benciclán base de fórmula (I) y de ácido teofilín-7-acético de fórmula (II) obteniéndose así una solución clara de teofilín-acetato de benciclán, disminuyéndose a continuación entre los valores 5,8 y 4,13 el pH de la solución por medio de la adición de un exceso de ácido teofilín-7-acético e incorporándose a la solución un edulcorante, compuestos polihidroxilados y esencias a baja concentración. - - - - -

15. A continuación se dan unos ejemplos tanto de las características de la sal empleada como de la fórmula galénica de mejor resultado. - - - - -

EJEMPLO 1

Teofilín-acetato de benciclán

Se suspenden 5,79 g (0,02 moles) de benciclán base en 25 ml de agua y se le añade en pequeñas porciones y bajo agitación 4,76 g (0,02 moles) de ácido teofilín-acético. Se pro

duce la solución de los dos componentes, se filtra la disolución final obtenida (pH 5,2) y se evapora al vacío (40-45°C), obteniéndose un aceite que se seca a temperatura ambiente - en presencia de pentóxido de fósforo. El aceite seco se suspende en 100 cm³ de éter y se agita, produciéndose la solidificación del aceite. Se filtra el sólido, se lava varias veces con éter y se seca al vacío a 40-45°C. El teofilín-acetato de benciclán formado es un sólido blanco que funde a 116-118°C. - - - - -

10. EJEMPLO 2

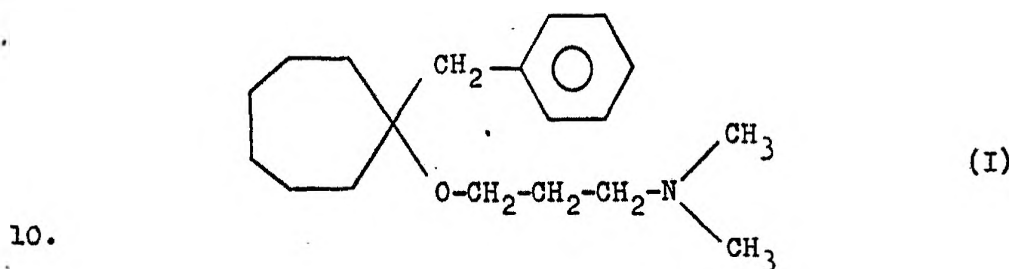
Formulación galénica para la formación del benciclán en gotas

	Acido teofilín-acético	216 mg
	Acefilinato de benciclán	6.200 mg
	Sacarinato amónico	4.188 mg
	Sorbato potásico	90 mg
15.	Esencia de anís	20 mg
	Tween 20	6.000 mg
	Glicerina	5.000 mg
	Alcohol 96%	3.400 mg
	Agua destilada, c.s.p.	90 cm ³

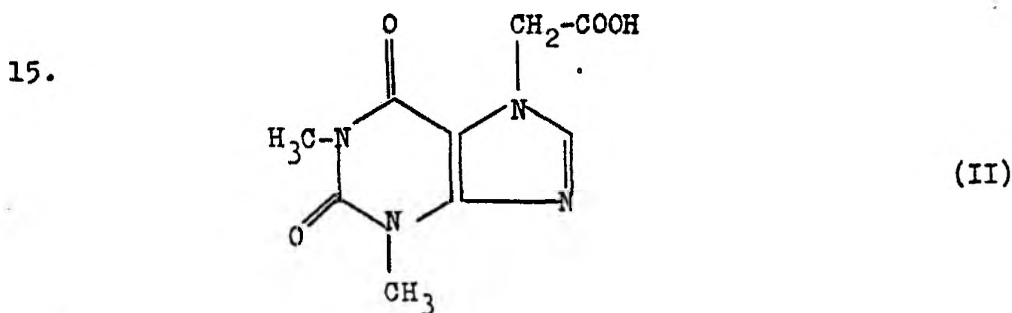
20. A los efectos consiguientes se declaran de novedad - y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de un derivado del benciclán, caracterizado por hacer reaccionar por medio de su suspensión en agua y con agitación intensa, proporciones estequiométricas de benciclán base de fórmula: - - -



y de ácido teofilín-7-acético de fórmula: - - - - -



20. obteniéndose así una solución clara de teofilín-acetato de benciclán, disminuyéndose a continuación entre los valores 5,8 y 4,13 el pH de la solución por medio de la adición de un exceso de ácido teofilín-7-acético e incorporándose a la solución un edulcorante, compuestos polihidroxilados y esencias a

25. baja concentración. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el edulcorante es elegido dentro del grupo formado por la sacarina en su forma ácida y en sus formas salificadas. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos polihidroxilados son elegidos entre la glicerina y los polialcoholes de bajo peso molecular. - - - - -

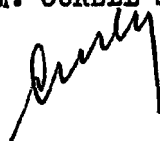
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las esencias son elegidas entre el grupo formado por las de café, regaliz, anís, menta o sus mezclas.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DEL BENCICLAN". - - - - -

Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 29 MAR. 1978

P.A. M. CURELL SUÑOL



MCP