

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido en el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	478519	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	12 MAR 1979	

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES	61 FECHA	63 PAIS
21 NUMERO		
67542-A/78	13 Marzo 1.978	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 295/04, 473/02/A6K 31/52, 31/535	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO COMPLEJO DE 3'-CLORO- -2' - { N-METIL-N-[(MORFOLINO-CARBONIL)METIL]-AMINOETIL } BENZANILIDA Y TEOFILINA"

71 SOLICITANTE (ES)
FARMACEUTICI GEYMONAT SUD, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Anagni (Frosinone) Italia

72 INVENTOR (ES)
Giancarlo SCAPINI - Armando RAIMONDI - Placido POIDOMANI

73 TITULAR (ES)
FARMACEUTICI GEYMONAT SUD, S.p.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

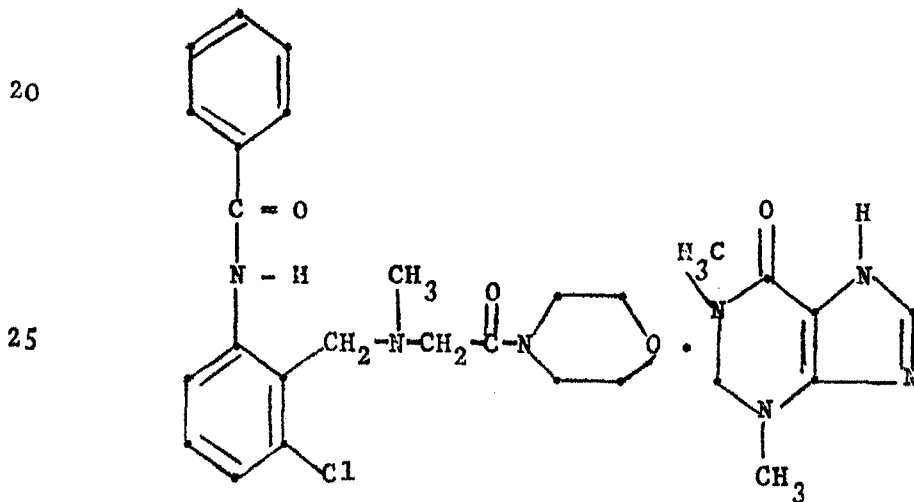
Se ha introducido en el comercio hace relativamente poco tiempo un farmaco conocido como Fominoben, o PB59, o también Nolepan (R.T.M.), que se ha definido químicamente como 3'-cloro-2' { N-metil-N-[(morfolino-carbonil)metil]-aminoetil } -benzanilida y se utiliza en su forma soluble de clorhidrato (Drugs of Today, Vol. IX, No 7, 1973, págs. 287-292; Arnheim, Forcsch. 26, págs. 438-441).

El Fominoben se encuentra disponible en viales y en grageas para administración intravenosa y oral, respectivamente, y es clínicamente interesante por su influencia benéfica sobre alteraciones patológicas de composición gaseosa hemática, actividad analéptica sobre centros respiratorios y efecto anti-tusivo. En particular se recomienda la administración oral en casos de trastornos respiratorios con origen tusígeno crónico con síndrome bronquítico, en caso de enfisema bronquial y en casos de "pulmón senil". La administración oral se efectúa por medio de grageas que se tragan sin masticar debido a un sabor extremadamente amargo, nauseabundo y persistente. Esta circunstancia representa un inconveniente sustancial particularmente en uso pediátrico en donde la administración en forma de un jarabe (por ejemplo) resultaría altamente deseable.

Considerando lo anterior se ha llevado a cabo un trabajo de investigación por la peticionaria con miras a disminuir o eliminar las desagradables características organolépticas del farmaco antes descrito sin perjudicar sus propiedades farmacológicamente útiles. Se ha descubierto así, inesperadamente, que el Fominoben pue-

de acomplejarse con teofilina en proporción equimolar y el complejo obtenido resuelve por completo el problema. Se sabe que la teofilina tiene propiedades analépticas sobre la actividad respiratoria y está exenta de efectos secundarios antagonísticos, toxicidad y efectos teratogénicos. Sin embargo, debe apreciarse que en la dosificación práctica de dicho complejo la cantidad de teofilina acomplejada es bastante inferior que las dosis terapéuticas de teofilina utilizadas en el arte anterior, por lo que no existía razón lógica para acomplejar Fominoben con teofilina con miras a obtener beneficios terapéuticos detectables, y todavía fue menos previsible que el complejo dejará de exhibir las desagradables características organolépticas del Fominoben.

Un objeto de este invento reside en un complejo de Fominoben/Teofilina correspondiente a la fórmula estructural



en donde los dos asociados están en una proporción molar 1:1. Materialmente el complejo es un polvo blanco, no

higroscópico y fácilmente conservable.

5 A 20°C y en medio neutro (pH=7) el complejo es solo ligeramente soluble en agua y en la mayor parte de disolventes orgánicos (aún polares). La solubilidad es apreciable en sulfóxido de dimetilo; sin embargo, este disolvente polar, potencialmente básico y que exhibe un elevado poder quelante, produce una lenta disociación del complejo con la consiguiente cristalización de la teofilina como componente menos soluble.

10 En un medio ligeramente alcalino (pH 8) o ligeramente ácido (pH 6) el complejo se disocia muy rápidamente en sus principales componentes: Forminoben y teofolina. Esta circunstancia es muy favorable puesto que, una vez que se ha administrado a un sujeto una suspensión de jarabe neutro (pH=7) del complejo, la acidez gástrica libera rápidamente fominoben y convierte a éste en el clorhidrato, que es absorbido y utilizado por el organismo del sujeto en la forma típica del clorhidrato de fominoben convencional.

20 La existencia del complejo de conformidad con este invento se confirma por las circunstancias siguientes.

(a) - Características organolépticas:

25 El complejo está totalmente exento del sabor amargo nausebundo y persistente típico del fominoben.

(b) - Comportamiento con la fusión:

30 El comportamiento es típico de los complejos orgánicos por cuanto que el presente complejo inicia el ablandamiento a alrededor de 140°C, forma una primera gota líquida a 190°-195°C y se funde por completo (sin descomposición) a 230°-235°C. Debe hacerse constar que el

punto de fusión del Fominoben en estado libre (no clorhidrato) es de 121^o-123^oC, mientras que el punto de fusión del monohidrato de teofilina es de 270^o-274^oC. Se apreciará también que una mezcla homogénea fina (preparada mediante cuidadosa trituration en un mortero de laboratorio) de Fominoben y teofilina inicia el ablandamiento a alrededor de 200^o-210^oC y funde entre 220 y 240^oC con descomposición y generación de gas.

(c) - Espectro infrarrojo:

El espectro de I.R. del complejo en forma sólida (en pastillas de KBr) en comparación con el de la base libre muestra absorciones en las regiones 3050-3150 cm^{-1} y 2300-2750 cm^{-1} , lo que denota interacciones intramoleculares de los dos compuestos que forman el complejo.

(d) - Análisis elemental:

Los valores porcentuales de C, H y N calculado para los compuestos relevantes a este invento son los siguientes:

	O%	H%	N%
20 Fominoben (base libre)	62,76	6,02	10,46
clorhidrato de Fominoben	57,53	5,75	9,59
monohidrato de teofilina	42,46	5,09	28,29
monohidrato de sal sódica de teofilina	38,18	4,12	25,45
25 complejo de teofilina/Fominoben 1:1	57,78	5,54	16,84

Se apreciará que el complejo 1:1 se caracteriza por una fuerte variación (en comparación con el Fominoben y teofilina) del porcentaje de nitrógeno. Tal como se expondrá de forma práctica a título de ejemplo a continuación esta variación es indicativa de la terminación de

la reacción formadora del complejo y de la calidad del producto obtenido.

5 Se entenderá que el alcance de este invento incluye también análogos y derivados del complejo antes descrito, así como preparados anti-tusivos que comprenden dicho complejo, análogos y derivados como agente activo. El invento incluye, particularmente, dichos preparados en forma de jarabe, con un valor pH de sustancialmente 7.

10 Constituye también un objeto de este invento el proporcionar un procedimiento para la preparación de dicho complejo. El procedimiento se caracteriza esencialmente por las etapas de calentar en reflujo una solución de clorhidrato de Fominoben y monohidrato de sal sódica de teofilina en disolvente alcohólico líquido (principalmente un alcohol inferior) en proporciones equimolares, y deshidratar al propio tiempo la corriente de reflujo. La deshidratación se lleva a cabo, de preferencia, por medio de un agente deshidratante, por ejemplo sulfato sódico anhidro. La cantidad de agente deshidratante es proporcionada al flujo de reflujo de modo que, de preferencia, se deshidrate por completo éste, con el fin de que el condensado que retorna a la masa de reacción esté exento de agua. El disolvente alcohólico líquido está constituido, preferentemente, por isopropanol (punto de ebullición 82,5°C). Se prosigue el calentamiento bajo reflujo hasta que la reacción se completa, por lo menos sustancialmente; en isopropanol, a la presión atmosférica la reacción toma típicamente un tiempo de 8-10 horas. El cloruro sódico/^{sólido} se forma como un sub-producto separable por filtración; esta se lleva a cabo, de preferencia, cuando la masa reaccional está todavía caliente. Después de 20 30 la separación de NaCl puede recuperarse el complejo obteni-

do por evaporación del disolvente.

La figura única del dibujo adjunto muestra, esquemáticamente, una modalidad del aparato que puede utilizarse para llevar a cabo el procedimiento de conformidad con el invento.

5

El aparato es, fundamentalmente, un extractor Soxhlet conocido, que comprende un matraz de vidrio 1, equipado con un condensador de reflujo 2 que comunica con el matraz a través de un colector de reflujo 3. Un cartucho deshidratante 4 se dispone en el colector 3 debajo del condensador 2, comprendiendo el cartucho un sachet de papel de filtro lleno con la cantidad necesaria de sulfato sódico anhidro. Los vapores que se generan en el matraz con la operación se conducen a la cabeza del colector 3 a través de un tubo de derivación 5. El condensado del condensador 2 incide sobre el cartucho deshidratante 4 y el condensado deshidratado vuelve al matraz 1 desde el fondo del colector 3 a través de una llave 6 y un tubo descendente 7. El condensador 2 se enfría mediante circulación de agua del grifo.

10

15

20

EJEMPLO:

25

30

El matraz 1 del aparato descrito anteriormente se carga con 500 cc de isopropanol sustancialmente anhidro, 17,54 gramos (0,04 moles) de clorhidrato de Fominoben y 8,81 gramos (0,04 moles) de monohidrato de sal sódica de teofilina. Se aplica calentamiento en reflujo y se prosigue durante 10 horas, después de lo cual se filtra la masa caliente reaccionada a través de un papel de filtro y se recoge el filtrado. Se lava el matraz dos veces con isopropanol hirviente (50 cc cada vez) y las lavazas se unen con el filtrado. Se evapora esta solución hasta sequedad, se recoge el residuo sólido que se adhiere a la superficie interna del recipiente de evaporación con etanol absoluto frío,

utilizado en cuatro porciones de 25 cc cada vez, y se filtra la suspensión obtenida sobre un filtro Buchner para recuperar el producto sólido. El producto recogido sobre el filtro se lava dos veces (10 cc cada vez) del mismo etanol utilizado antes y se seca en un horno termostáticamente controlado a 90°C. El producto seco se moltura finamente y se seca de nuevo a 90°C. De este modo se obtienen 20 gramos de producto puro con un rendimiento del 85% del teórico. El producto se ablanda perceptiblemente a 150°C, forma una primera gota líquida a 193°C y funde por completo a 232°C.

Análisis para $C_{28}H_{32}ClN_7O$:

Calculado % C 57,78; H 5,54; N 16,84

Hallado % C 58,43; H 5,50; N 16,50

El producto carece prácticamente de sabor. Este producto puede formar fácilmente pastillas y jarabes, siempre que el valor pH del jarabe que contiene el producto dispersado sea de por lo menos sustancialmente 7. Se apreciará que acidificando el jarabe con HCl hasta un valor inferior a 6 el producto sufre disociación en clorhidrato de Fominoben y teofilina y el jarabe exhibe el sabor nausebundo amargo característico del Fominoben.

Una disociación similar se produce a pH superior a 8, con la adición de sosa cáustica, lo que da Fominoben y sal sódica de teofilina.

PREPARADOS FARMACEUTICOS:

Es aconsejable observar que en este punto el Fominoben-HCl se utiliza, típicamente, en forma de grageas que contienen diversas dosis unitarias del farmaco. Para adultos, en caso de trastornos respiratorios tal como bronquitis crónica, enfisema pulmonar, etc., la dosis unitaria es

de alrededor de 160 mg, y se utilizan dos grageas por día (máximo tres).

5 Para uso pediátrico como antitusivo, la dosis unitaria varía entre alrededor de 20 mg y alrededor de 40 mg, dependiendo de la edad; típicamente se administra por día 1,33 - 1,66 mg/kg de peso corporal a niños con edad de 28 a 40 meses, mientras que puede administrarse por día 5,4 - 6,8 mg/kg de peso corporal a niños con edad comprendida entre 3,5 y 5 años.

10 Estas circunstancias proporcionan (por lo menos actualmente) una gafa en la formulación y empleo del complejo de conformidad con este invento.

Grageas o pastillas:

15 Una composición recomendada para grageas es la siguiente:

Complejo de Fominoben/teofilina	212,5 partes en peso
Lactosa	77,5 " "
Almidón	100,0 " "
Estearato de magnesio	10,0 " "

20 con la que se forman grageas cada una de las cuales contiene una dosis unitaria de complejo de 212,5 mg, correspondiente a 160 mg de Fominoben-HCl.

Jarabos:

25 Un jarabo puede prepararse del modo siguiente:

Se calientan 133 gramos de sacarosa en 67 cc de agua hasta ebullición y la solución azucarada obtenida (200 g) se deja enfriar.

30 Por otra parte se disuelven 2,4 g de p-hidroxibenzoato de metilo y 0,6 g de p-hidroxibenzoato de propilo en 800 cc de agua hirviente y se enfría la solución obtenida hasta la temperatura del ambiente, después de lo cual se

adicionan 20 g de goma dragante y se deja hinchar durante una noche. La dispersión obtenida se pasa a través de un tamiz de 100 mallas y se dispone en una mezcladora de alta velocidad (emulsificadora). Se pone en funcionamiento la mezcladora y se adiciona a la dispersión de goma en ésta contenida, 100 g de glicerol 700 g de sorbitol (solución al 70%) y los 200 g de solución de azúcar antes citada. Se corrige el valor pH de la emulsión que se trabaja con la adición en primer lugar de NaOH 1N (ajuste tosco) y a continuación NaOH 0,1N (ajuste fino). En este punto se adicionan 21,2 g del complejo Fominoben/teofilina, se comprueba de nuevo el valor pH y, de ser necesario, se reajusta con la adición de NaOH 0,1N, después de lo cual se adiciona a la suspensión emulsificada resultante 25 g de jugo de regaliz extra fluido y 10 g de esencia de *Thymum Serpyllum* extra fluido. Se comprueba el valor pH una vez más y se ajusta de ser necesario, hasta 7 con la adición de NaOH 0,1N, después de lo cual se adiciona agua destilada hasta completar un volumen total de 2.000 cc.

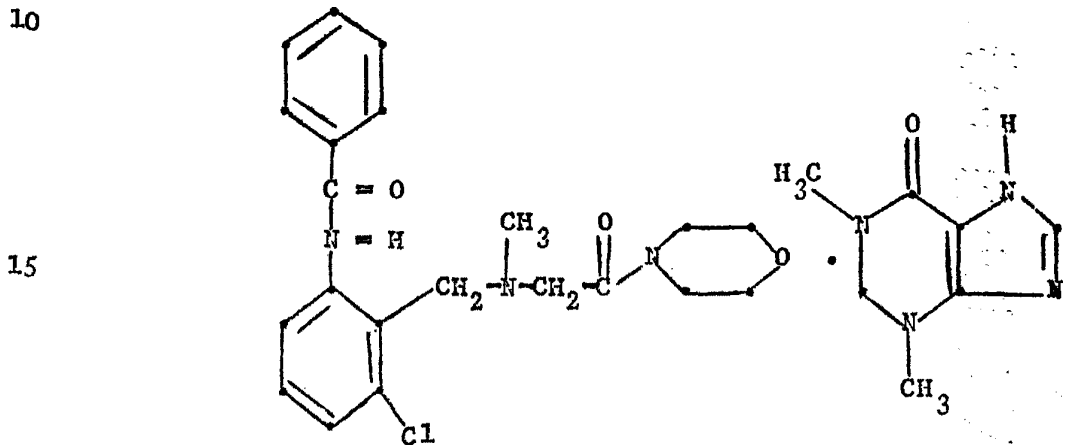
El jarabe obtenido de este modo contiene, en cada 100 cc, 1,06 gramos de complejo de Fominoben/teofilina equivalente a 0,800 gramos de Fominoben-HCl. El jarabe puede administrarse por medio de una cuchara de 5 g de capacidad correspondiente a 50,3 mg de complejo, correspondiente a su vez a 400 mg de Fominoben-HCl. Puede proporcionarse ventajosamente una marca para semi-dosis en la cuchara para una administración correspondiente a 20 mg de Fominoben-HCl.

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la preparación de un nuevo complejo de 3'-cloro-2'- {N-metil-N-[(morfolino-carbonil)metil]aminoetil } -benzanilida y teofilina, que tiene la fórmula:



caracterizado porque en su realización comprende las etapas de: someter a calentamiento bajo reflujo una solución de clorhidrato de 3'-cloro-2'- {N-metil-N-[(morfolino-carbonil)metil]-aminoetil } bonzanilida y sal sódica de teofilina, en proporción equimolar, en un disolvente alcohólico líquido, deshidratar al propio tiempo la corriente de reflujo, y recuperar el complejo de la masa reaccionada.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado en su realización porque el disolvente es un calcanol inferior, de preferencia isopropanol.

3.- Procedimiento, de conformidad con la rei-

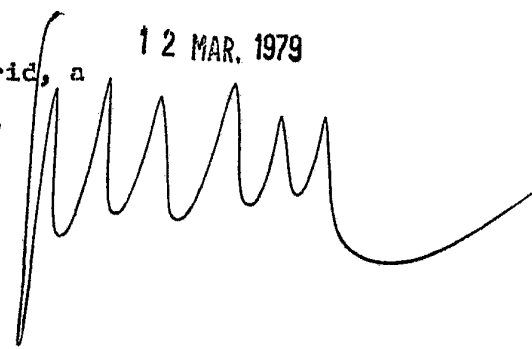
vindicación 1, caracterizado porque para su realización la corriente de reflujo se deshidrata por medio de un agente deshidratante, preferentemente constituido por sulfato sódico anhidro.

5 4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa final del mismo, la recuperación del complejo comprende separar de la masa reaccional un subproducto sólido constituido por cloruro sódico y recuperar el complejo de la fase líquida mediante la evaporación del disolvente.

10 5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el citado cloruro sódico sólido se separa por filtración de la masa reaccional en su estado todavía caliente.

15 6.- Procedimiento para la preparación de un nuevo complejo de 3'-cloro-2'-{N-metil-N-[(morfolino-carbonil)metil]-aminoetil} benzanilida y teofilina.

20 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 MAR. 1979
p.a. 

25 m.c.

