

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 329**

21 Número de solicitud: 201531345

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

21.09.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

23.03.2017

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN PABLO - CEU
(100.0%)**

**Isaac Peral, 58
28040 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**DEL RÍO ÁLVAREZ, Luis Alberto y
TRIVES LOMBARDEO, Carmen**

74 Agente/Representante:

FUENTES PALANCAR, José Julian

54 Título: **Una nueva síntesis y nuevas presentaciones galénicas del 7-teofilinacetato de mepiramina**

57 Resumen:

Un nuevo método de síntesis química para la producción industrial de 7-teofilinacetato de mepiramina de forma más pura y estable, caracterizado porque cantidades equimoleculares de ácido 7-teofilinacético y de mepiramina base se mezclan en el seno de un disolvente, preferentemente etanol, que se lleva a ebullición para formar una sal soluble que cristaliza por adición y a continuación enfriamiento de una cantidad igual de un disolvente en el que la sal es insoluble en frío, preferentemente acetato de etilo, seguido de filtrado y secado de los cristales obtenidos; y nuevas presentaciones galénicas del fármaco así resultante, más atractivas y seguras para el consumidor, como en jarabe líquido monodosis o multidosis, o desecado en forma de pastillas, obtenidas mediante un diseño cuidadoso de la formulación farmacéutica, con adición de edulcorantes y gomas quelantes entre otros ingredientes, y una limitación del aire y de la temperatura durante el proceso de producción.

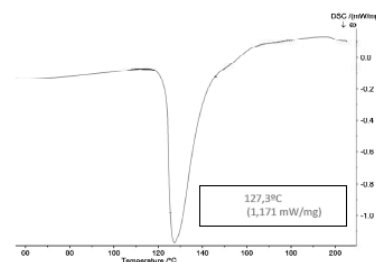


Fig.2

DESCRIPCION

Una nueva síntesis y nuevas presentaciones galénicas del 7-teofilinacetato de mepiramina.

El presente invento tiene por objeto un nuevo método de síntesis química para la producción industrial de 7-teofilinacetato de mepiramina, más conocido como "Mepifilina", así como nuevas presentaciones galénicas de este fármaco, más agradables y seguras para el consumidor.

El nuevo proceso de obtención de dicho principio activo esta esencialmente caracterizado por una mejora en la cristalización química de la sal mediante la adición de etanol como solvente y acetato de etilo como anti-solvente, resultando un producto con punto de fusión en un intervalo entre 123,7 y 126,1 °C, más puro y estable que el original, cuya patente se remonta a hace cuarenta años, lo que le permite ser incluido en el dossier para su registro según el procedimiento ASMF (*Active Substance Master File*).

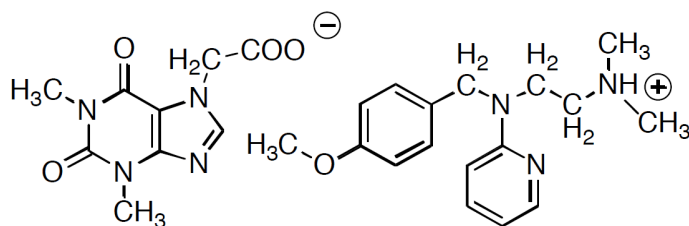
Se presentan también nuevas formas de dosificación del 7-teofilinacetato de mepiramina con sus características fisicoquímicas de esa manera mejoradas, más atractivas y seguras de cara a las necesidades de la población actual, como en jarabe líquido monodosis o multidosis, o desecado en forma de pastillas de goma para niños, obtenidas mediante un diseño cuidadoso de la formulación farmacéutica, con adición de cosolventes, edulcorantes, agentes tampón y quelantes, entre otros ingredientes, y una limitación de la incorporación de aire, que no supera las 100 ppm de sustancias oxidantes presentes sobre el peso total de los preparados ya terminados, y de la temperatura, inferior a 40°C, durante el proceso de producción, todo lo cual posibilita su registro como medicamentos originales bajo las condiciones de regulación farmacéutica establecidas por parte de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

CAMPO TÉCNICO.-

El campo técnico en que se encuadra la invención es el de la industria farmacéutica y, en particular, el de la fabricación de medicamentos cuyos principios activos son compuestos heterocíclicos.

ESTADO DE LA TÉCNICA.-

Mepifilina, o 7-teofilinacetato de mepiramina, también conocida como mepiramina acefilinato, de nombre sistemático 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxopurinil-7-acetato de 2-[(2-dimetilaminoetil)(para-metoxibencil)amino] piridina, fórmula empírica $C_{26}H_{33}N_7O_5$, Peso Molecular de 523.5841 g/mol, y fórmula estructural:



es un fármaco con acción broncodilatadora y antihistamínica del que, a pesar de sus más de cuarenta años de existencia, apenas hay publicaciones disponibles, ni tampoco posee monografía propias en las Farmacopeas.

Como se ha demostrado en clínica, la mepifilina presenta un importante interés como antihistamínico, broncodilatador, estimulante cardíaco y diurético. Su dosis media es de 8 mg por kg de peso y día, fraccionada la dosis total en 4 tomas. La dosis máxima es de 18 mg por kg de peso y día, fraccionada la dosis total en 4 tomas. Para los niños menores de 5 años, en general, como orientación y en relación con el peso, de 1 a 2 medidas de 5 ml, 3 ó 4 veces al día.

Con ayuda de los investigadores y los medios oportunos se ha trabajado con patentes de invención, todas ellas de la década de los setenta en algunos países, siendo la primera de ellas la patente española nº 399.671 por "un método de obtención de 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxopurin-7-acetato de 2-[(2-dimetilamino-etil)(p-metoxibencil)amino]piridina", de la que dos laboratorios tiene actualmente autorización de comercialización sobre medicamentos de este principio activo (Vademécum Conect), presentados con la marca "FLUIDASA", y que son Teofarma, S.R.I. (Fluidasa caps, gotas, sol. inyec., sol oral) y Abbott GMBH (Fluidasa caps).

El procedimiento sintético descrito en dicha patente española de 1973 se basa en la mezcla de las materias primas en un disolvente, filtración y concentración que conduce a una

especie de caramelo que es necesario disolver en agua y liofilizar para poder fabricar jarabes, gotas y cápsulas. Sin embargo, este proceso adolece de su carestía por la técnica de la liofilización y de que las impurezas solubles se arrastran durante todo el desarrollo del mismo.

5

El procedimiento que se describe a continuación y que se reivindica de invención, evita la liofilización y conduce fácilmente a un producto cristalino, libre de impurezas, que se maneja industrialmente a la perfección, y que permiten obtener toda una gama de presentaciones galénicas de prestaciones mejoradas.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION.-

El referido procedimiento se basa en preparar una suspensión del ácido 7-teofilinacético en un disolvente, agregando a continuación la mepiramina base disuelta en el mismo disolvente en una cantidad equimolecular al ácido. La mezcla se lleva a ebullición y se filtra en caliente, añadiendo al filtrado en ebullición una cantidad igual de un disolvente en el que la sal sea insoluble en frío. Se enfría con agitación hasta la temperatura ambiente, cristalizando la sal, que se filtra y seca por los métodos habituales.

15

Los disolventes empleados para el escalado a nivel industrial del proceso son alcoholes de uno a tres átomos de carbono y ésteres, éteres o cetonas de dos a cinco átomos de carbono. Preferentemente se emplea etanol como disolvente y acetato de etilo como anti-solvente, en proporciones de 2 a 3 partes de acetato de etilo por cada una de etanol (p/p).

20

El producto así obtenido ha sido identificado mediante la Técnica de Análisis Químico Elemental, C.- 59,64; H.- 6,35; N.- 18,73, C.- 59,55; H.- 6,28; N.- 18,80, y, además, se ha podido identificar por primera vez su pureza mediante técnicas selectivas conocidas en la química como es la espectrofotometría de infrarrojos y la determinación del punto de fusión, de la manera que más abajo se explica, y que dan como resultado un único punto de fusión para el producto en un intervalo entre 123,7 y 129,3 °C., si bien con la adición de acetato de etilo como anti-solvente se obtiene un producto aún más puro, con un punto de fusión en un intervalo entre 123,7 y 127,3 °C.

30

Para optimizar la pureza, eliminado el aspecto vítreo o amorfo tras la recrystalización de la sustancia que se obtiene según la patente anteriormente citada ES0399671, se han corregido los parámetros responsables de la inestabilidad como son el tiempo de duración

35

de los procesos de recristalización, la temperatura de enfriamiento necesaria y su velocidad de cambio en las etapas correspondientes, así como el volumen de los disolventes y sus propiedades de mezclado con otros, la velocidad de adición de éstos y las condiciones y geometrías de agitación.

5

La sal de 7-teofilinacetato de mepiramina así obtenida de forma más pura puede emplearse en la elaboración de ventajosos preparados medicinales, como son las soluciones azucaradas artificialmente o bien naturalmente como las soluciones en envases unidos, que pueden registrarse como medicamento original bajo las condiciones de regulación farmacéutica por parte de la AEMPS, en jarabes líquido monodosis o multidos, o después de desecado, en forma de pastillas de goma.

La invención permite utilizar diversas concentraciones de 7-teofilinacetato de mepiramina en distintos volúmenes líquidos en solución contenidos en recipientes como son las ampollas de plástico o de vidrio o bien sobres de los llamados sticks formados por diferentes láminas por papel, polietileno y aluminio. Además, estas soluciones, tras su reducción de agua, pueden dar lugar, muy atractivamente, a pastillas con diferente consistencia, color, tamaño y forma.

De esta manera se han evitado formulaciones inestables y que presentan el riesgo de que el producto deficiente sea consumido por el paciente y que, también, tienen la posibilidad de causar afecciones alérgicas y de ansiedad en el consumidor. Las formulaciones que son desagradables se destacan por el riesgo de que el paciente no va a consumir el medicamento con una frecuencia suficiente y en las cantidades requeridas.

25

La invención propuesta garantiza un proceso de enmascaramiento del sabor amargo aportado por 7-teofilinacetato de mepiramina sin menoscabo de la estabilidad mediante un diseño cuidadoso de la formulación farmacéutica, lo que involucra menor número de equipos y pasos, un mínimo empleo de excipientes pero más seguros y económicos, y una absorción del fármaco no comprometida. Particularmente el sabor de la formulación de la presente invención se ha mejorado mediante el uso de agentes edulcorantes tales como acesulfamo potásico y similares para una mayor palatabilidad junto con agentes aromatizantes y de enmascaramiento del sabor tales como sabor a frambuesa, plátano, naranja, vainilla y caramelo según la procedencia por las diversas casas comerciales.

35

La invención también mejora significativamente la estabilidad de los preparados líquidos y semisólidos concentrados que contienen 7-teofilinacetato de mepiramina, mediante la adición de edetato disódico como un agente quelante en una cantidad preferida de 0.001 a 1.0% en peso cuando se acondicionan en un envase listo para su uso.

5

En concreto y de acuerdo con la realización preferida de la invención, se proporciona una composición que comprende de 0.1% (p/p) a 20% (p/p) en peso, preferiblemente de 1% (p/p) al 10% (p/p), de 7-teofilinacetato de mepiramina, y una base de jarabe líquido o desecado en forma de pastillas, que contiene espesantes edulcorados, conservantes, edulcorantes, viscosizantes, agentes tampón, estabilizantes quelantes, agentes aromatizantes, cosolventes y agua, de los siguientes tipos y en las siguientes proporciones:

10

- Espesantes edulcorados como el sorbitol, la sacarosa, la glucosa, manitol y otros azúcares naturales similares, aproximadamente desde el 5.0% (p/p) al 90% (p/p).

15

- Conservantes que se seleccionan de un grupo que comprende metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y similares, y sus correspondientes sales sódicas, aproximadamente de 0.001% (p/p) a 1% (p/p).

20

- Edulcorantes, potenciadores artificiales del dulzor que se seleccionan de un grupo que comprende acesulfamo potásico, aspartamo, sacarina de sodio y similares, aproximadamente del 0.005% (p/p) a 1% (p/p)

25

- Viscosizantes que se seleccionan de goma tragacanto, goma xantana, derivados celulósicos como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y carbopoles, y similares, aproximadamente de 0.1% (p/p) al 10% (p/p)

30

- Agentes tampón, estabilizantes del pH, que se seleccionan de un grupo que comprende citrato de sodio, ácido cítrico, fosfato ácido sódico, fosfato disódico y similares, aproximadamente de 0.05% (p/p) a 1.00% (p/p)

35

- Los estabilizantes quelantes de la presencia de metales se seleccionan de un grupo que comprende el ácido etilen diamino tetraacético y sus sales sódicas, el ácido cítrico y similares, aproximadamente del 0.001% (p/p) al 1.00% (p/p)

- Agentes aromatizantes se seleccionan de un grupo que comprende agentes de enmascaramiento del sabor, como sabor a frambuesa, plátano, naranja, vainilla, caramelo y similares, aproximadamente del 0.05% (p/p) a 5.00% (p/p)
- Cosolventes, líquidos orgánicos de mezcla perfecta con agua como glicerol y macrogol, aproximadamente desde el 1.0% (p/p) al 40.0% (p/p)
- Agua purificada, aproximadamente desde el 1.0% (p/p) hasta el 50.0% (p/p)

Por otro lado, como quiera que los preparados líquidos y semisólidos para la vía oral necesitan en su composición y procesado de agua, este agua es el medio universal que favorece la reacción natural entre todos los diferentes ingredientes de una composición farmacéutica, así como de sus impurezas presentes aún estando a una mínima cantidad. Además, durante los procesos de fabricación de los medicamentos se producen reacciones inesperadas generadas por el calor, el contacto con el aire y la luz existente. Según la obra Encyclopedia of Pharmaceutical Technology editada por J. Swarbrick en 2007 en Nueva York las especies de oxígeno reactivo se introducen en los sistemas durante el proceso de fabricación, lo que en esta invención ha podido determinarse. En este caso, una sencilla evaluación supone la que se realiza como la medida de la cantidad de oxígeno o sustancias oxidantes presentes según se establece en el método 2.5.30 Sustancias oxidantes de la Real Farmacopea Española.

Como los preparados para la vía oral de mepifilina necesitan de agua en su composición y procesado, se ha puesto de manifiesto que presentan, por las razones arriba comentadas, un riesgo de pérdida de su calidad, máxime si contienen impurezas, ya procedentes de su síntesis o bien porque se generan durante los diferentes procesos en la práctica. Para evitarlo, se han establecido de forma original diferentes procesos en los que se limita la incorporación de aire, no superándose las 100 ppm de sustancias oxidantes presentes sobre el peso total del preparado ya terminado, y se limita que la temperatura de cualquiera de los procesos no supere la de 40°C.

Con el hecho habitual que supone la agitación requerida para homogeneizar la mezcla farmacéutica de todos los ingredientes, ha sido un hallazgo extraordinario en la invención evitar que se incorpore aire y más fácilmente incida la luz en los preparados puesto que se favorece la reacción de las impurezas disueltas con 7-teofilinacetato de mepiramina y su autodegradación. No menos original ha resultado establecer la limitación de que no supere

las 100 partes por millón de sustancias oxidantes presentes sobre el peso total del preparado ya terminado.

Asimismo, se ha hallado que si se elimina el calor de los diferentes procesos que requieren la mezcla farmacéutica de los ingredientes con sus impurezas presentes, se mejora la estabilidad de la 7-teofilinacetato de mepiramina en los preparados farmacéuticos si la temperatura de cualquiera de los procesos no supera la indicada de 40°C.

GRAFICOS Y DIAGRAMAS.-

Como complemento de la exposición que sigue a continuación sobre resultados experimentales y ejemplos del proceso de síntesis reivindicado de invención, se acompaña al final de la presente memoria descriptiva los siguientes figuras de gráficos y diagramas:

Figura 1: Gráfico de resultados de la prueba espectroscópica de infrarrojo para el 7-teofilinacetato de mepiramina obtenido por el nuevo proceso de síntesis.

Figura 2: Gráfico de resultados de la determinación del punto de fusión del producto sintetizado.

Figura 3: Diagrama de flujos del proceso de síntesis del ejemplo 1.

Figura 4: Diagrama de flujos del proceso del ejemplo 2.

Figura 5: Diagrama de flujos del proceso del ejemplo 3.

RESULTADOS EXPERIMENTALES.-

Sometido el producto 7-teofilinacetato de mepiramina sintetizado por el nuevo método arriba descrito a la prueba espectroscópica de infrarrojo realizada en un equipo Perkin-Elmer 2000 (Massachusetts, USA), se han obtenido los resultados correspondientes al gráfico de la **Figura 1**. Las tablas de elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos confirman que las bandas de IR se corresponden con el producto sintetizado y de elevada pureza.

El punto de fusión del producto sintetizado ha sido determinado en un equipo Netzsch 409 PC/PG (Colonia, RFA). En el gráfico de la **Figura 2** puede apreciarse la pureza de la materia prima sintetizada al presentar un único punto de fusión de 127, 3°C, requiriéndose para alcanzar la fusión un valor de calor de 1,171 Watios por cada gramo de sustancia.

5

La invención conduce a un producto tan puro que se ha podido determinar su solubilidad en distintos solventes, según se muestra en la Tabla I, haciendo referencia al criterio que establece la Real Farmacopea Española, RFE, en su IV edición.

10

TABLA I

Disolución	Porcentaje disuelto	Solubilidad (según RFE)
Agua	50,0%	Muy soluble
Etanol	4,8%	Soluble
Acetona	1,4%	Bastante soluble
2-propanol	0,1%	Poco soluble
Acetato de etilo	0,1%	Poco soluble

EJEMPLOS DE SÍNTESIS.-

15

El proceso de fabricación es particular para cada forma farmacéutica, pero principalmente se caracteriza porque se mezclan bien todos los ingredientes haciendo un producto homogéneo mediante el uso de equipos de procesamiento tales como mezcladores, homogeneizadores, agitadores y similares, conocidos por la persona experta en la técnica.

20

Es un requisito previo que la impulsión sea por palas de flujo radial por la naturaleza viscosa de los líquidos y su velocidad está comprendida entre 20 y 80 rpm con una anchura o rodete del 50 al 80% del diámetro interior del tanque para producir una mezcla suave sin incorporación de aire.

25

Es evidente por el proceso anteriormente descrito que no hay suministro de calor externo por encima de 40°C para fabricar la invención pues la disolución de los citados ingredientes y se facilita con la adición al agua purificada de un líquido miscible como glicerol o bien macrogol con un grado bajo de polimerización.

30

A continuación se describen tres ejemplos no limitativos del alcance del presente invento en los que se utilizan el alcohol etílico para llevar a cabo la reacción ácido-base y acetato de etilo como disolvente que en comparación con el etanol presenta menor miscibilidad con el

agua, mayor densidad pero semejante momento dipolar y punto de ebullición para que cristalice la sal y otros ejemplos, tampoco limitativos. Otros solventes entre dos a cinco átomos de carbono como alcoholes de características similares al etanol o bien cetonas y éteres similares al acetato de etilo pueden ser empleados igualmente si su disponibilidad comercial está facilitada.

Ejemplo 1:

En un reactor de acero inoxidable de 1,5 L de capacidad con doble cámara termostatzada y presurizable, se ponen 250 ml de alcohol y se cargan y mezclan 237,5 g de ácido 7-teofilinacético por medio de un agitador en turbina. A esta suspensión se le agregan 285 g de mepiramina base disuelta previamente en 150 ml de acetona en un reactor con doble cámara termostatzada y presurizable de 500 ml con sistema de agitación por palas; se agita y se calienta a ebullición y cuando se ha disuelto todo el ácido se filtra en caliente con placas sobre un reactor cristalizador de 1,5 L de capacidad y a continuación se agregan lentamente, manteniendo el agitado y la calefacción, 50 ml de acetato de etilo. Se mantiene la ebullición un minuto y se comienza a enfriar de forma lenta a razón de 5°C cada 10 minutos hasta llegar a 4°C sin parar la agitación con lo que cristaliza la sal. Una vez fría la suspensión de la sal, se descarga en un filtro centrífugo y el sólido obtenido se lava en continuo con 150 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y se seca en un secador de lecho fluidificado a una temperatura de aire de entrada de 50°C y una velocidad de aire de 400 m³/hora. A continuación se descarga sobre un molino dotado de martillos a velocidades de 1000 rpm para obtener un producto de tamaño de partícula menor de 50 µm con una fluidez del polvo, expresada en forma de ángulo de reposo, como aquel que forma la superficie lateral del cono del polvo depositado por caída libre a una determinada altura con la horizontal, y que es menor de 40°.

El diagrama de flujo de este proceso se encuentra en la **Figura 3**.

Ejemplo 2:

En un reactor de acero inoxidable de 1,5 L de capacidad con doble cámara termostatzada y presurizable, se ponen 250 ml de alcohol y se cargan y mezclan 237,5 g de ácido 7-teofilinacético por medio de un agitador en turbina. A esta suspensión se le agregan 285 g de mepiramina base disuelta previamente en 150 ml de etanol en un reactor con doble cámara termostatzada y presurizable de 500 ml con sistema de agitación por palas; se agita

- y se calienta a ebullición y cuando se ha disuelto todo el ácido se filtra en caliente con placas sobre un reactor cristalizador de 1,5 L de capacidad y a continuación se agregan lentamente, manteniendo el agitado y la calefacción, 50 ml de acetato de etilo. Se mantiene la ebullición un minuto y se comienza a enfriar de forma lenta a razón de 5°C cada 10 minutos hasta llegar a 4°C sin parar la agitación con lo que cristaliza la sal. Una vez fría la suspensión de la sal, se descarga en un filtro centrífugo y el sólido obtenido se lava en continuo con 150 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y se seca en un secador de lecho fluidificado a una temperatura de aire de entrada de 50°C y una velocidad de aire de 400 m³/hora. A continuación se descarga sobre un molino dotado de martillos a velocidades de 1000 rpm para obtener un producto de tamaño de partícula menor de 50 µm con una fluidez del polvo, expresada en forma de ángulo de reposo, como aquel que forma la superficie lateral del cono del polvo depositado por caída libre a una determinada altura con la horizontal, y que es menor de 40°.
- Con el producto así sintetizado pueden elaborarse unos sobres que contengan 5 mL de preparado líquido cada uno o bien un frasco con mayor volumen, según se desee, y cuya composición resulta según lo referido a continuación en la Tabla II.

TABLA II

Ingredientes	mg/5 mL	Lote 200.000 unidades	Estándar de Referencia
7-teofilinacetato de mepiramina	25.0	5.0 kg	Especificaciones propias
Sorbitol	1330.0	266.0 kg	Farmacopea Europea
Sacarina	5.0	1.0 kg	Farmacopea Europea
Etilen diamino tetracético disódico	0.5	0.1 kg	Farmacopea Europea
Esencia de Frambuesa	10.0	2.0 kg	Especificaciones propias
Agua purificada	c.s.	c.s.	Farmacopea Europea

Y cuyo proceso de fabricación obedece al diagrama de flujo de la **Figura 4**.

Ejemplo 3:

Unas pastillas de goma blanda masticable o chupable conteniendo cada una de ellas 100 mg de 7-teofilinacetato de mepiramina obtenido según la presente invención y cuya composición resulta por unidad según lo referido a continuación en la Tabla III. Las citadas pastillas no están limitadas a que su peso por unidad se fije en la mitad y por lo tanto se

pueda elaborar una presentación ideal para pediatría a dosis de 50 mg de 7-teofilinacetato de mepiramina con un tamaño más manejable.

TABLA III

Ingredientes	mg/unidad	Lote 50.000 unidades	Estándar de Referencia
7-teofilinacetato de mepiramina	100.0	5.000 kg	Especificaciones propias
Sorbitol	500.0	25.000 kg	Farmacopea Europea
Acesulfamo potásico	10.0	0.500 kg	Farmacopea Europea
Glicerol	100.0	5.000 kg	Farmacopea Europea
Esencia de Plátano	6.0	0.300 kg	Especificaciones propias
Goma tragacanto	220.0	11.000 kg	Farmacopea Europea
Etilen diamino tetracético disódico	0.2	0.010 kg	Farmacopea Europea
Agua purificada	1063.8	53.190 kg	Farmacopea Europea

5

Su proceso de fabricación, según el diagrama de flujo de la **Figura 5**, se lleva a cabo en un tanque en donde se incorporan las tres cuartas partes del agua del lote, la goma tragacanto, glicerol, sorbitol y manitol, hasta formar un gel viscoso. En otro recipiente, se adiciona al resto de agua, 7-teofilinacetato de mepiramina, acesulfamo potásico, la esencia de plátano y etilendiamino tetracético disódico (ver el Esquema 5). Se incorpora el contenido de este recipiente sobre el primero y se vierte en moldes lubricados con parafina líquida a razón de un peso de 2 g por unidad.

10

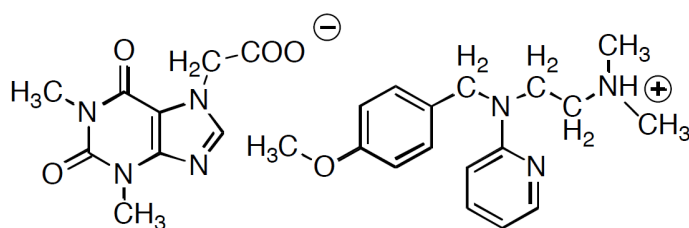
15

20

25

ESTADO DE LA TÉCNICA.-

Mepifilina, o 7-teofilinacetato de mepiramina, también conocida como mepiramina acefilinato, de nombre sistemático 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxopurinil-7-acetato de 2-[(2-dimetilaminoetil)(para-metoxibencil)amino] piridina, fórmula empírica $C_{26}H_{33}N_7O_5$, Peso Molecular de 523.5841 g/mol, y fórmula estructural:



es un fármaco con acción broncodilatadora y antihistamínica del que, a pesar de sus más de cuarenta años de existencia, apenas hay publicaciones disponibles, ni tampoco posee monografía propias en las Farmacopeas.

Como se ha demostrado en clínica, la mepifilina presenta un importante interés como antihistamínico, broncodilatador, estimulante cardíaco y diurético. Su dosis media es de 8 mg por kg de peso y día, fraccionada la dosis total en 4 tomas. La dosis máxima es de 18 mg por kg de peso y día, fraccionada la dosis total en 4 tomas. Para los niños menores de 5 años, en general, como orientación y en relación con el peso, de 1 a 2 medidas de 5 ml, 3 ó 4 veces al día.

Con ayuda de los investigadores y los medios oportunos se ha trabajado con patentes de invención, todas ellas de la década de los setenta en algunos países, siendo la primera de ellas la patente española nº 399.671 por "un método de obtención de 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxopurin-7-acetato de 2-[(2-dimetilamino-etil)(p-metoxibencil)amino]piridina", de la que dos laboratorios tiene actualmente autorización de comercialización sobre medicamentos de este principio activo (Vademécum Conect), presentados con la marca "FLUIDASA", y que son Teofarma, S.R.I. (Fluidasa caps, gotas, sol. inyec., sol oral) y Abbott GMBH (Fluidasa caps).

El procedimiento sintético descrito en dicha patente española de 1973 se basa en la mezcla de las materias primas en un disolvente, filtración y concentración que conduce a una

especie de caramelo que es necesario disolver en agua y liofilizar para poder fabricar jarabes, gotas y cápsulas. Sin embargo, este proceso adolece de su carestía por la técnica de la liofilización y de que las impurezas solubles se arrastran durante todo el desarrollo del mismo.

5

El procedimiento que se describe a continuación y que se reivindica de invención, evita la liofilización y conduce fácilmente a un producto cristalino, libre de impurezas, que se maneja industrialmente a la perfección, y que permiten obtener toda una gama de presentaciones galénicas de prestaciones mejoradas.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION.-

El referido procedimiento se basa en preparar una suspensión del ácido 7-teofilinacético en un disolvente, agregando a continuación la mepiramina base disuelta en el mismo disolvente en una cantidad equimolecular al ácido. La mezcla se lleva a ebullición y se filtra en caliente, añadiendo al filtrado en ebullición una cantidad igual de un disolvente en el que la sal sea insoluble en frío. Se enfría con agitación hasta la temperatura ambiente, cristalizando la sal, que se filtra y seca por los métodos habituales.

15

Los disolventes empleados para el escalado a nivel industrial del proceso son alcoholes de uno a tres átomos de carbono y ésteres, éteres o cetonas de dos a cinco átomos de carbono. Preferentemente se emplea etanol como disolvente y acetato de etilo como anti-solvente, en proporciones de 2 a 3 partes de acetato de etilo por cada una de etanol (p/p).

20

El producto así obtenido ha sido identificado mediante la Técnica de Análisis Químico Elemental, C.- 59,64; H.- 6,35; N.- 18,73, C.- 59,55; H.- 6,28; N.- 18,80, y, además, se ha podido identificar por primera vez su pureza mediante técnicas selectivas conocidas en la química como es la espectrofotometría de infrarrojos y la determinación del punto de fusión, de la manera que más abajo se explica, y que dan como resultado un único punto de fusión para el producto en un intervalo entre 123,7 y 129,3 °C., si bien con la adición de acetato de etilo como anti-solvente se obtiene un producto aún más puro, con un punto de fusión en un intervalo entre 123,7 y 127,3 °C.

30

Para optimizar la pureza, eliminado el aspecto vítreo o amorfo tras la recrystalización de la sustancia que se obtiene según la patente anteriormente citada ES0399671, se han corregido los parámetros responsables de la inestabilidad como son el tiempo de duración

35

de los procesos de recristalización, la temperatura de enfriamiento necesaria y su velocidad de cambio en las etapas correspondientes, así como el volumen de los disolventes y sus propiedades de mezclado con otros, la velocidad de adición de éstos y las condiciones y geometrías de agitación.

5

La sal de 7-teofilinacetato de mepiramina así obtenida de forma más pura puede emplearse en la elaboración de ventajosos preparados medicinales, como son las soluciones azucaradas artificialmente o bien naturalmente como las soluciones en envases unidosis, que pueden registrarse como medicamento original bajo las condiciones de regulación farmacéutica por parte de la AEMPS, en jarabes líquido monodosis o multidosis, o después de desecado, en forma de pastillas de goma.

La invención permite utilizar diversas concentraciones de 7-teofilinacetato de mepiramina en distintos volúmenes líquidos en solución contenidos en recipientes como son las ampollas de plástico o de vidrio o bien sobres de los llamados sticks formados por diferentes láminas por papel, polietileno y aluminio. Además, estas soluciones, tras su reducción de agua, pueden dar lugar, muy atractivamente, a pastillas con diferente consistencia, color, tamaño y forma.

De esta manera se han evitado formulaciones inestables y que presentan el riesgo de que el producto deficiente sea consumido por el paciente y que, también, tienen la posibilidad de causar afecciones alérgicas y de ansiedad en el consumidor. Las formulaciones que son desagradables se destacan por el riesgo de que el paciente no va a consumir el medicamento con una frecuencia suficiente y en las cantidades requeridas.

25

La invención propuesta garantiza un proceso de enmascaramiento del sabor amargo aportado por 7-teofilinacetato de mepiramina sin menoscabo de la estabilidad mediante un diseño cuidadoso de la formulación farmacéutica, lo que involucra menor número de equipos y pasos, un mínimo empleo de excipientes pero más seguros y económicos, y una absorción del fármaco no comprometida. Particularmente el sabor de la formulación de la presente invención se ha mejorado mediante el uso de agentes edulcorantes tales como acesulfamo potásico y similares para una mayor palatabilidad junto con agentes aromatizantes y de enmascaramiento del sabor tales como sabor a frambuesa, plátano, naranja, vainilla y caramelo según la procedencia por las diversas casas comerciales.

35

La invención también mejora significativamente la estabilidad de los preparados líquidos y semisólidos concentrados que contienen 7-teofilinacetato de mepiramina, mediante la adición de edetato disódico como un agente quelante en una cantidad preferida de 0.001 a 1.0% en peso cuando se acondicionan en un envase listo para su uso.

5

En concreto y de acuerdo con la realización preferida de la invención, se proporciona una composición que comprende de 0.1% (p/p) a 20% (p/p) en peso, preferiblemente de 1% (p/p) al 10% (p/p), de 7-teofilinacetato de mepiramina, y una base de jarabe líquido o desecado en forma de pastillas, que contiene espesantes edulcorados, conservantes, edulcorantes, viscosizantes, agentes tampón, estabilizantes quelantes, agentes aromatizantes, cosolventes y agua, de los siguientes tipos y en las siguientes proporciones:

10

- Espesantes edulcorados como el sorbitol, la sacarosa, la glucosa, manitol y otros azúcares naturales similares, aproximadamente desde el 5.0% (p/p) al 90% (p/p).

15

- Conservantes que se seleccionan de un grupo que comprende metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y similares, y sus correspondientes sales sódicas, aproximadamente de 0.001% (p/p) a 1% (p/p).

20

- Edulcorantes, potenciadores artificiales del dulzor que se seleccionan de un grupo que comprende acesulfamo potásico, aspartamo, sacarina de sodio y similares, aproximadamente del 0.005% (p/p) a 1% (p/p)

25

- Viscosizantes que se seleccionan de goma tragacanto, goma xantana, derivados celulósicos como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y carbopoles, y similares, aproximadamente de 0.1% (p/p) al 10% (p/p)

30

- Agentes tampón, estabilizantes del pH, que se seleccionan de un grupo que comprende citrato de sodio, ácido cítrico, fosfato ácido sódico, fosfato disódico y similares, aproximadamente de 0.05% (p/p) a 1.00% (p/p)

35

- Los estabilizantes quelantes de la presencia de metales se seleccionan de un grupo que comprende el ácido etilen diamino tetraacético y sus sales sódicas, el ácido cítrico y similares, aproximadamente del 0.001% (p/p) al 1.00% (p/p)

- Agentes aromatizantes se seleccionan de un grupo que comprende agentes de enmascaramiento del sabor, como sabor a frambuesa, plátano, naranja, vainilla, caramelo y similares, aproximadamente del 0.05% (p/p) a 5.00% (p/p)
- Cosolventes, líquidos orgánicos de mezcla perfecta con agua como glicerol y macrogol, aproximadamente desde el 1.0% (p/p) al 40.0% (p/p)
- Agua purificada, aproximadamente desde el 1.0% (p/p) hasta el 50.0% (p/p)

Por otro lado, como quiera que los preparados líquidos y semisólidos para la vía oral necesitan en su composición y procesado de agua, este agua es el medio universal que favorece la reacción natural entre todos los diferentes ingredientes de una composición farmacéutica, así como de sus impurezas presentes aún estando a una mínima cantidad. Además, durante los procesos de fabricación de los medicamentos se producen reacciones inesperadas generadas por el calor, el contacto con el aire y la luz existente. Según la obra Encyclopedia of Pharmaceutical Technology editada por J. Swarbrick en 2007 en Nueva York las especies de oxígeno reactivo se introducen en los sistemas durante el proceso de fabricación, lo que en esta invención ha podido determinarse. En este caso, una sencilla evaluación supone la que se realiza como la medida de la cantidad de oxígeno o sustancias oxidantes presentes según se establece en el método 2.5.30 Sustancias oxidantes de la Real Farmacopea Española.

Como los preparados para la vía oral de mepifilina necesitan de agua en su composición y procesado, se ha puesto de manifiesto que presentan, por las razones arriba comentadas, un riesgo de pérdida de su calidad, máxime si contienen impurezas, ya procedentes de su síntesis o bien porque se generan durante los diferentes procesos en la práctica. Para evitarlo, se han establecido de forma original diferentes procesos en los que se limita la incorporación de aire, no superándose las 100 ppm de sustancias oxidantes presentes sobre el peso total del preparado ya terminado, y se limita que la temperatura de cualquiera de los procesos no supere la de 40°C.

Con el hecho habitual que supone la agitación requerida para homogeneizar la mezcla farmacéutica de todos los ingredientes, ha sido un hallazgo extraordinario en la invención evitar que se incorpore aire y más fácilmente incida la luz en los preparados puesto que se favorece la reacción de las impurezas disueltas con 7-teofilinacetato de mepiramina y su autodegradación. No menos original ha resultado establecer la limitación de que no supere

las 100 partes por millón de sustancias oxidantes presentes sobre el peso total del preparado ya terminado.

Asimismo, se ha hallado que si se elimina el calor de los diferentes procesos que requieren la mezcla farmacéutica de los ingredientes con sus impurezas presentes, se mejora la estabilidad de la 7-teofilinacetato de mepiramina en los preparados farmacéuticos si la temperatura de cualquiera de los procesos no supera la indicada de 40°C.

GRAFICOS Y DIAGRAMAS.-

Como complemento de la exposición que sigue a continuación sobre resultados experimentales y ejemplos del proceso de síntesis reivindicado de invención, se acompaña al final de la presente memoria descriptiva los siguientes figuras de gráficos y diagramas:

Figura 1: Gráfico de resultados de la prueba espectroscópica de infrarrojo para el 7-teofilinacetato de mepiramina obtenido por el nuevo proceso de síntesis.

Figura 2: Gráfico de resultados de la determinación del punto de fusión del producto sintetizado.

Figura 3: Diagrama de flujos del proceso de síntesis del ejemplo 1.

Figura 4: Diagrama de flujos del proceso del ejemplo 2.

Figura 5: Diagrama de flujos del proceso del ejemplo 3.

RESULTADOS EXPERIMENTALES.-

Sometido el producto 7-teofilinacetato de mepiramina sintetizado por el nuevo método arriba descrito a la prueba espectroscópica de infrarrojo realizada en un equipo Perkin-Elmer 2000 (Massachusetts, USA), se han obtenido los resultados correspondientes al gráfico de la **Figura 1**. Las tablas de elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos confirman que las bandas de IR se corresponden con el producto sintetizado y de elevada pureza.

El punto de fusión del producto sintetizado ha sido determinado en un equipo Netzsch 409 PC/PG (Colonia, RFA). En el gráfico de la **Figura 2** puede apreciarse la pureza de la materia prima sintetizada al presentar un único punto de fusión de 127, 3°C, requiriéndose para alcanzar la fusión un valor de calor de 1,171 Watios por cada gramo de sustancia.

5

La invención conduce a un producto tan puro que se ha podido determinar su solubilidad en distintos solventes, según se muestra en la Tabla I, haciendo referencia al criterio que establece la Real Farmacopea Española, RFE, en su IV edición.

10

TABLA I

Disolución	Porcentaje disuelto	Solubilidad (según RFE)
Agua	50,0%	Muy soluble
Etanol	4,8%	Soluble
Acetona	1,4%	Bastante soluble
2-propanol	0,1%	Poco soluble
Acetato de etilo	0,1%	Poco soluble

EJEMPLOS DE SÍNTESIS.-

15

El proceso de fabricación es particular para cada forma farmacéutica, pero principalmente se caracteriza porque se mezclan bien todos los ingredientes haciendo un producto homogéneo mediante el uso de equipos de procesamiento tales como mezcladores, homogeneizadores, agitadores y similares, conocidos por la persona experta en la técnica.

20

Es un requisito previo que la impulsión sea por palas de flujo radial por la naturaleza viscosa de los líquidos y su velocidad está comprendida entre 20 y 80 rpm con una anchura o rodete del 50 al 80% del diámetro interior del tanque para producir una mezcla suave sin incorporación de aire.

25

Es evidente por el proceso anteriormente descrito que no hay suministro de calor externo por encima de 40°C para fabricar la invención pues la disolución de los citados ingredientes y se facilita con la adición al agua purificada de un líquido miscible como glicerol o bien macrogol con un grado bajo de polimerización.

30

A continuación se describen tres ejemplos no limitativos del alcance del presente invento en los que se utilizan el alcohol etílico para llevar a cabo la reacción ácido-base y acetato de etilo como disolvente que en comparación con el etanol presenta menor miscibilidad con el

agua, mayor densidad pero semejante momento dipolar y punto de ebullición para que cristalice la sal y otros ejemplos, tampoco limitativos. Otros solventes entre dos a cinco átomos de carbono como alcoholes de características similares al etanol o bien cetonas y éteres similares al acetato de etilo pueden ser empleados igualmente si su disponibilidad comercial está facilitada.

Ejemplo 1:

En un reactor de acero inoxidable de 1,5 L de capacidad con doble cámara termostatzada y presurizable, se ponen 250 ml de alcohol y se cargan y mezclan 237,5 g de ácido 7-teofilinacético por medio de un agitador en turbina. A esta suspensión se le agregan 285 g de mepiramina base disuelta previamente en 150 ml de acetona en un reactor con doble cámara termostatzada y presurizable de 500 ml con sistema de agitación por palas; se agita y se calienta a ebullición y cuando se ha disuelto todo el ácido se filtra en caliente con placas sobre un reactor cristalizador de 1,5 L de capacidad y a continuación se agregan lentamente, manteniendo el agitado y la calefacción, 50 ml de acetato de etilo. Se mantiene la ebullición un minuto y se comienza a enfriar de forma lenta a razón de 5°C cada 10 minutos hasta llegar a 4°C sin parar la agitación con lo que cristaliza la sal. Una vez fría la suspensión de la sal, se descarga en un filtro centrífugo y el sólido obtenido se lava en continuo con 150 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y se seca en un secador de lecho fluidificado a una temperatura de aire de entrada de 50°C y una velocidad de aire de 400 m³/hora. A continuación se descarga sobre un molino dotado de martillos a velocidades de 1000 rpm para obtener un producto de tamaño de partícula menor de 50 µm con una fluidez del polvo, expresada en forma de ángulo de reposo, como aquel que forma la superficie lateral del cono del polvo depositado por caída libre a una determinada altura con la horizontal, y que es menor de 40°.

El diagrama de flujo de este proceso se encuentra en la **Figura 3**.

Ejemplo 2:

En un reactor de acero inoxidable de 1,5 L de capacidad con doble cámara termostatzada y presurizable, se ponen 250 ml de alcohol y se cargan y mezclan 237,5 g de ácido 7-teofilinacético por medio de un agitador en turbina. A esta suspensión se le agregan 285 g de mepiramina base disuelta previamente en 150 ml de etanol en un reactor con doble cámara termostatzada y presurizable de 500 ml con sistema de agitación por palas; se agita

- y se calienta a ebullición y cuando se ha disuelto todo el ácido se filtra en caliente con placas sobre un reactor cristalizador de 1,5 L de capacidad y a continuación se agregan lentamente, manteniendo el agitado y la calefacción, 50 ml de acetato de etilo. Se mantiene la ebullición un minuto y se comienza a enfriar de forma lenta a razón de 5°C cada 10 minutos hasta llegar a 4°C sin parar la agitación con lo que cristaliza la sal. Una vez fría la suspensión de la sal, se descarga en un filtro centrífugo y el sólido obtenido se lava en continuo con 150 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y se seca en un secador de lecho fluidificado a una temperatura de aire de entrada de 50°C y una velocidad de aire de 400 m³/hora. A continuación se descarga sobre un molino dotado de martillos a velocidades de 1000 rpm para obtener un producto de tamaño de partícula menor de 50 µm con una fluidez del polvo, expresada en forma de ángulo de reposo, como aquel que forma la superficie lateral del cono del polvo depositado por caída libre a una determinada altura con la horizontal, y que es menor de 40°.
- Con el producto así sintetizado pueden elaborarse unos sobres que contengan 5 mL de preparado líquido cada uno o bien un frasco con mayor volumen, según se desee, y cuya composición resulta según lo referido a continuación en la Tabla II.

TABLA II

Ingredientes	mg/5 mL	Lote 200.000 unidades	Estándar de Referencia
7-teofilinacetato de mepiramina	25.0	5.0 kg	Especificaciones propias
Sorbitol	1330.0	266.0 kg	Farmacopea Europea
Sacarina	5.0	1.0 kg	Farmacopea Europea
Etilen diamino tetracético disódico	0.5	0.1 kg	Farmacopea Europea
Esencia de Frambuesa	10.0	2.0 kg	Especificaciones propias
Agua purificada	c.s.	c.s.	Farmacopea Europea

Y cuyo proceso de fabricación obedece al diagrama de flujo de la **Figura 4**.

Ejemplo 3:

Unas pastillas de goma blanda masticable o chupable conteniendo cada una de ellas 100 mg de 7-teofilinacetato de mepiramina obtenido según la presente invención y cuya composición resulta por unidad según lo referido a continuación en la Tabla III. Las citadas pastillas no están limitadas a que su peso por unidad se fije en la mitad y por lo tanto se

pueda elaborar una presentación ideal para pediatría a dosis de 50 mg de 7-teofilinacetato de mepiramina con un tamaño más manejable.

TABLA III

Ingredientes	mg/unidad	Lote 50.000 unidades	Estándar de Referencia
7-teofilinacetato de mepiramina	100.0	5.000 kg	Especificaciones propias
Sorbitol	500.0	25.000 kg	Farmacopea Europea
Acesulfamo potásico	10.0	0.500 kg	Farmacopea Europea
Glicerol	100.0	5.000 kg	Farmacopea Europea
Esencia de Plátano	6.0	0.300 kg	Especificaciones propias
Goma tragacanto	220.0	11.000 kg	Farmacopea Europea
Etilen diamino tetracético disódico	0.2	0.010 kg	Farmacopea Europea
Agua purificada	1063.8	53.190 kg	Farmacopea Europea

5

Su proceso de fabricación, según el diagrama de flujo de la **Figura 5**, se lleva a cabo en un tanque en donde se incorporan las tres cuartas partes del agua del lote, la goma tragacanto, glicerol, sorbitol y manitol, hasta formar un gel viscoso. En otro recipiente, se adiciona al resto de agua, 7-teofilinacetato de mepiramina, acesulfamo potásico, la esencia de plátano y etilendiamino tetracético disódico (ver el Esquema 5). Se incorpora el contenido de este recipiente sobre el primero y se vierte en moldes lubricados con parafina líquida a razón de un peso de 2 g por unidad.

10

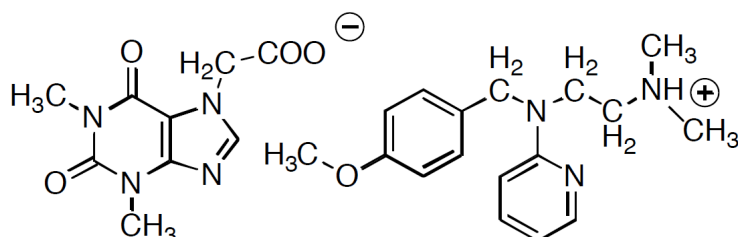
15

20

25

REIVINDICACIONES

1.- Un nuevo método de síntesis química de 7-teofilinacetato de mepiramina, de nombre sistemático 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxopurinil-7-acetato de 2-[(2-dimetilaminoetil)-(para-metoxibencil)amino]piridina, y fórmula estructural:



caracterizado porque cantidades equimoleculares de ácido 7-teofilinacético y de mepiramina base se mezclan en el seno de un disolvente que se lleva a ebullición, y en el que forman una sal soluble que cristaliza por adición y a continuación enfriamiento de una cantidad igual de un disolvente en el que la sal es insoluble en frío, seguido de filtrado y secado de los cristales obtenidos.

2. Procedimiento para la producción industrial de 7-teofilinacetato de mepiramina según el método de síntesis de la reivindicación 1, **caracterizado** porque los disolventes empleados son alcoholes de uno a tres átomos de carbono y ésteres, éteres o cetonas de dos a cinco átomos de carbono.

3. Procedimiento para la producción industrial de 7-teofilinacetato de mepiramina, según según la reivindicación 2, **caracterizado** porque los alcoholes y ésteres empleados como disolventes son etanol y acetato de etilo, en proporciones de 2 a 3 partes de acetato de etilo por cada una de etanol (p/p).

4. Procedimiento para la producción industrial de 7-teofilinacetato de mepiramina, según tres primeras reivindicaciones, **caracterizado** porque el producto obtenido presenta un único punto de fusión en un intervalo entre 123,7 y 129,3 °C.

5. Procedimiento para la producción industrial de 7-teofilinacetato de mepiramina, según cuatro primeras reivindicaciones, **caracterizado** porque utilizando etanol y acetato de etilo como disolventes, el producto obtenido presenta un punto de fusión en un intervalo entre 123,7 y 127,3 °C.

6. Una **composición farmacéutica** de 7-teofilinacetato de mepiramina preparado por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque comprende de 0.1% (p/p) a 20% (p/p) en peso, de 7-teofilinacetato de mepiramina en una base de jarabe líquido o desecado en forma de pastillas.

5

7. Composición farmacéutica según reivindicación 6, que contiene espesantes edulcorados, conservantes, edulcorantes, viscosizantes, agentes tampón, estabilizantes quelantes, agentes aromatizantes de sabor, cosolventes y agua.

10 **8.** Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en espesantes edulcorados como sorbitol, sacarosa, glucosa, manitol y otros azúcares naturales similares, entre 5.0% (p/p) al 90% (p/p).

15 **9.** Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en conservantes como metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y similares, y sus correspondientes sales sódicas, entre 0.001% (p/p) a 1% (p/p).

20 **10.** Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en edulcorantes, como acesulfamo potásico, aspartamo, sacarina de sodio y similares potenciadores artificiales del dulzor, entre 0.005% (p/p) a 1% (p/p).

25 **11.** Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en viscosizantes como goma tragacanto, goma xantana, derivados celulósicos como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y carbopoles y similares, entre 0.1% (p/p) a 10% (p/p).

12. Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en agentes tampón, como citrato de sodio, ácido cítrico, fosfato ácido sódico, fosfato disódico y similares agentes estabilizantes del pH, entre 0.05% (p/p) a 1.00% (p/p).

30

13. Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en estabilizantes quelantes, como el ácido etilen diamino tetraacético y sus sales sódicas, ácido cítrico y similares, entre 0.001% (p/p) al 1.00% (p/p).

14. Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en agentes aromatizantes de sabor a frambuesa, plátano, naranja, vainilla, caramelo y similares, entre 0.05% (p/p) a 5.00% (p/p).

5 **15.** Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en cosolventes orgánicos de mezcla perfecta con agua como glicerol y macrogol, entre 1.0% (p/p) al 40.0% (p/p).

10 **16.** Composición farmacéutica según reivindicación 7, con un contenido en agua purificada entre 1.0% (p/p) hasta el 50.0% (p/p).

15 **17.** Una composición farmacéutica según reivindicaciones 6 a 16, **caracterizada** por no superarse las 100 partes por millón de oxígeno presente sobre el peso total del preparado ya terminado.

20 **18.** Una composición farmacéutica según reivindicaciones 6 a 16, **caracterizada** porque en los procesos de fabricación no se supera la temperatura de 40°C

25

30

35

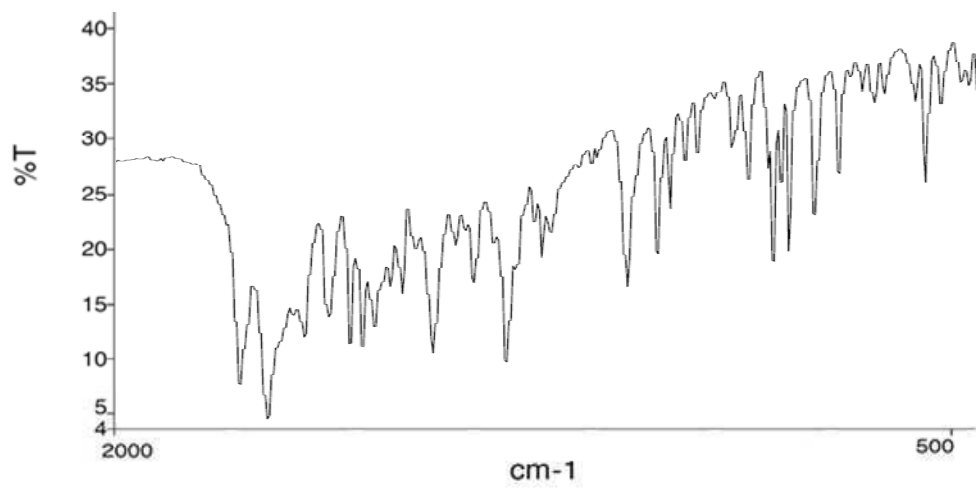


Fig.1

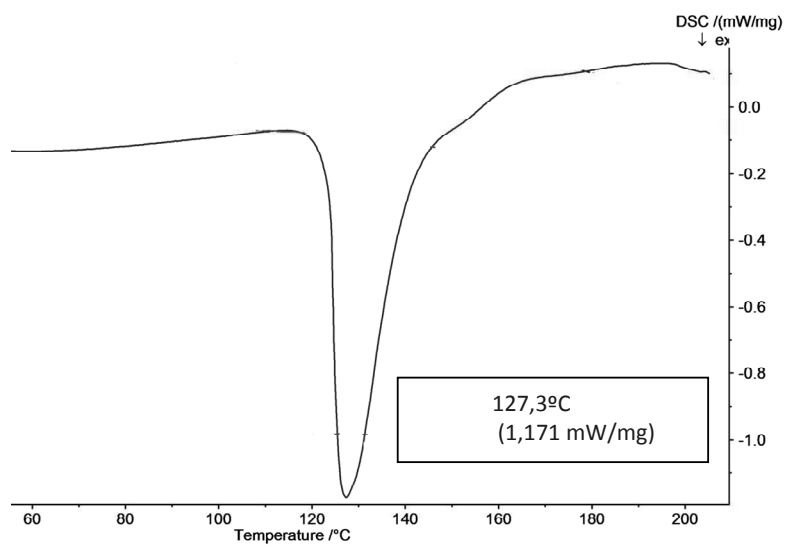


Fig.2

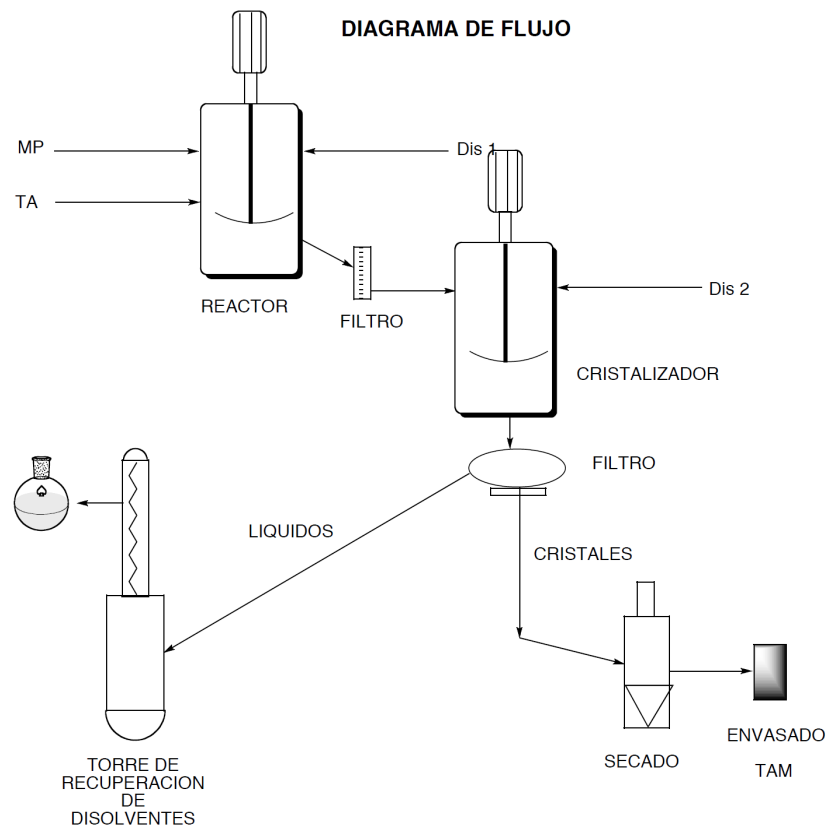


Fig.3

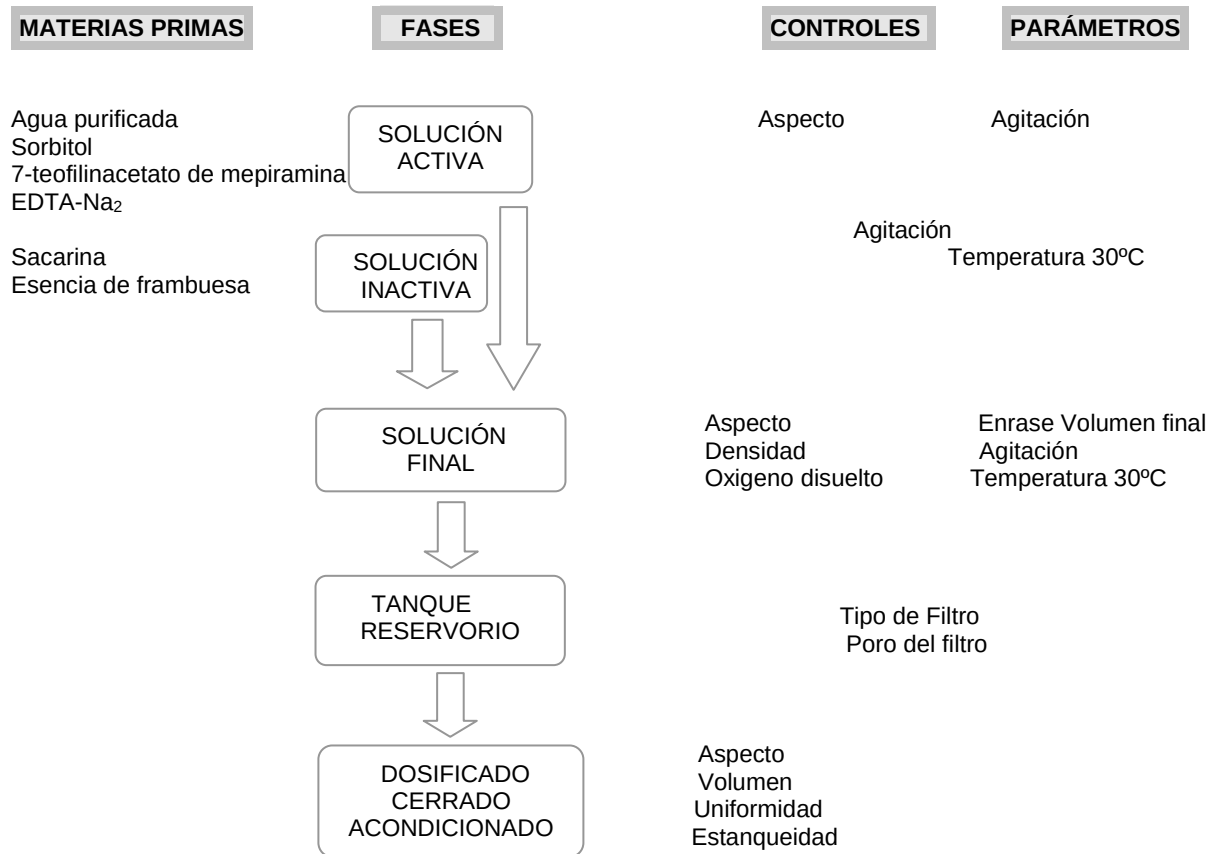


Fig.4



- ②① N.º solicitud: 201531345
②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.09.2015
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 435215 A (LABORATORIOS MADE, S.A.) 16.11.1976, página 2, línea 25; ejemplo 1, página 3.	1-5
Y		6-18
Y	US 3962243 A (MARTÍNEZ ROLDÁN, C. et al.) 08.06.1976, columna 2, línea 57 – columna 3, línea 5.	6-18
A	ES 399671 A (LABORATORIOS MADE S.A.) 16.11.1974, página 2, líneas 1-23.	1-18
A	SAMPABLO, I. et al. "Comparison of the Efficacy and Tolerability of Mepifylline Oral Solution Versus Inhaled Ipratropium Bromide in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Active-Controlled, Open-Label Study". Current Therapeutic Research 2002, Volumen 63, Número 2, páginas 110-127. Ver páginas 110-111, resumen.	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.04.2016

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D213/74 (2006.01)**A61K31/4402** (2006.01)**A61K9/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, NPL, EMBASE, NCBI CHEMSPIDER, GOOGLE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.04.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 3, 6-18	SI
	Reivindicaciones 1, 2, 4, 5	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-18	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 435215 A (LABORATORIOS MADE, S.A.)	16.11.1976
D02	US 3962243 A (MARTÍNEZ ROLDÁN, C. et al.)	08.06.1976
D03	ES 399671 A (LABORATORIOS MADE S.A.)	16.11.1974
D04	SAMPABLO, I. et al. "Comparison of the Efficacy and Tolerability of Mepifylline Oral Solution Versus Inhaled Ipratropium Bromide in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Active-Controlled, Open-Label Study". Current Therapeutic Research 2002, Volumen 63, Número 2, páginas 110-127. Ver páginas 110-111, resumen.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un método de síntesis de 7-teofilinacetato de mepiramina a partir de ácido 7-teofilinacético y mepiramina base, un procedimiento para su producción industrial según dicho método de síntesis, y una composición farmacéutica que comprende 7-teofilinacetato de mepiramina.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D01 divulga un procedimiento para la preparación de 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxopurin-7-acetato de 2-[(2-dimetilaminoetil)-(p-metoxibencil)-amino]-piridina a partir de cantidades equimoleculares de 2-[(2-dimetilaminoetil)-(p-metoxibencil)-amino]-piridina (mepiramina) y ácido 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxopurin-7-acético (ácido 7-teofilinacético). Así, sobre una suspensión caliente de 2 moles de ácido 7-teofilinacético en 5 l de etanol se añade una disolución de 2 moles de mepiramina base también en etanol (1 l), la disolución formada se filtra y el filtrado se lleva a sequedad por eliminación del disolvente a vacío, añadiéndose posteriormente 1,5 l de acetato de etilo sobre el residuo, que se calienta hasta que se disuelve completamente, tras lo cual se enfría, obteniéndose un sólido cristalino que se filtra y se seca (ver página 3, ejemplo). El sólido así obtenido, cuyo punto de fusión es de 127°C (ver página 2, línea 25), tiene un estado de cristalinidad adecuado para ser utilizado en la elaboración de diversas formas galénicas.

Por tanto, el objeto de la invención, según se define en las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, no es nuevo según lo divulgado en el documento D01.

Actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

La reivindicación 3 se refiere a la proporción existente entre los disolventes (etanol y acetato de etilo) utilizados en el procedimiento de la invención. Aunque la proporción concreta recogida en la reivindicación 3 no se divulga en el documento D01, se considera que, en ausencia de un efecto técnico asociado, el ensayo de diversas proporciones entre los disolventes forma parte de la actividad rutinaria del experto en la materia y no requiere el ejercicio de actividad inventiva por parte de éste.

Por consiguiente, el objeto de la reivindicación 3 no presenta actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D01.

La reivindicación independiente 6 se refiere a una composición farmacéutica en forma de jarabe o pastillas que comprende de 0,1 a 20 % en peso de teofilinacetato de mepiramina obtenido por el procedimiento de la invención.

Aunque el documento D01 indica que la mepiramina obtenida en disolución de etanol y mediante recristalización en acetato de etilo, cuyo punto de fusión es 127°C (al igual que el de la mepiramina de la invención), es adecuada para la elaboración de formas galénicas, no divulga explícitamente dichas formas galénicas, por lo que podrían considerarse nuevas. Sin embargo, no es posible reconocer para ellas actividad inventiva, teniendo en cuenta además que existen en el estado de la técnica documentos que divulgan diversas composiciones obtenidas a partir de otras formas de 7-teofilinacetato de mepiramina sintetizadas mediante diferentes procedimientos.

Así, por ejemplo, el documento D02 divulga una forma de 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxopurin-7-acetato de 2-[(2-dimetilaminoetil)-(p-metoxibencil)-amino]-piridina (que presenta un punto de fusión de 65°C) y las composiciones farmacéuticas, como son tabletas, cápsulas o siropes, que comprenden este principio activo en diversas proporciones y en asociación con uno o varios transportadores o excipientes farmacéuticos compatibles (ver columna 2, líneas 57-63), tales como almidón, estearato de magnesio, lactosa, talco, manteca de cacao y otros triglicéridos de ácidos grasos, y agentes estabilizantes, saborizantes o colorantes (columna 2, línea 65-columna 3, línea 5).

Por tanto, se considera que el objeto de la reivindicación 6 no presenta actividad inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas divulgadas en los documentos D01 y D02.

Del mismo modo, aunque no todas las características técnicas recogidas en las reivindicaciones dependientes 7-18, relativas a los componentes no activos de la composición de la invención, se hallan divulgadas en el documento D02, se considera que dichas reivindicaciones no contienen ninguna característica técnica que, unida a las características técnicas de la reivindicación de la que dependen, pudiera conferirles actividad inventiva.

Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 7-18 carecen igualmente de actividad inventiva teniendo en cuenta la combinación de las enseñanzas recogidas en los documentos D01 y D02.

En consecuencia, se considera que el conjunto de las reivindicaciones 1-18 no reúne, respecto al estado de la técnica, los requisitos de novedad y actividad inventiva establecidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.