

224570



224570

MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

que se acompaña a
la solicitud de

una PATENTE de INTRODUCCION por DIEZ AÑOS en ESPAÑA, a favor de CARTER PRODUCTS INC., de nacionalidad norteamericana, residente en 53 Park Place, NUEVA YORK (N.Y. - EE.UU.), por: "UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UNA COMPOSICION RELAJANTE DE LOS MUSCULOS A BASE DEL COMPUESTO 2-METIL-2-N-PROPIL-1,3-PROPANODIOL DICARBAMATO".



La presente invención se refiere a un medicamento relajante de los músculos con acción de bloqueo interneuronal.

5.- El objeto de la presente invención es el de proveer un medicamento relajante de los músculos con cualidades no poseídas por las medicaciones sedantes y relajantes actualmente utilizadas. El ingrediente activo del medicamento relajante de los músculos es el 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato.

10.- El 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol bicarbamato es un sólido cristalino blanco soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero soluble únicamente en grado insignificante en el agua. Forma una solución estable en el agua, y al hervir con ácido en álcali se hidroliza para dar el correspondiente 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol, amoniaco y anhídrido carbónico. Se prepara por la reacción de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol con fosgeno para formar el correspondiente derivado de diclorocarbonato. Esta reacción se favorece ventajosamente por la adición a los compuestos de reacción de cualquier compuesto combinatorio de ácidos conveniente, como hidróxido sódico, antipirina, dialquilanilina y similares. Esta fase, en el método, es seguida por la amoniación del diclorocarbonato, utilizando amoniaco anhídrido y hidróxido amónico acuoso como fuentes convenientes de amoniaco para este propósito. El siguiente ejemplo sirve para ilustrar el método de preparación.

EJEMPLO 1

30.- Una solución que contiene 52.8 partes de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol y 128 partes de acetona se agrega agitándola a 112 partes de fosgeno líquido a tal velocidad que la temperatura de la reacción se mantenga en de -5° a 0°C. La reacción se agita durante una hora en aproximadamente 0°, enfriándola a continuación a -15°.

35.- Una solución al 30% enfriada de 32 partes de hidróxido sódico se agrega agitándola a la reacción a tal velocidad que la temperatura se mantenga en de -15 a -5°. La mezcla se agita durante 1/2 hora en aproximadamente 0°, enfriándola a continuación a -20°. 180 partes de la solución

224570



40.- de hidróxido amónico enfriada (28.6% NH₃) se agregan durante el enfriamiento y agitando a tal velocidad que la temperatura se eleve paulatinamente a 20°, prosiguiéndose la agitación durante otra media hora. La mezcla se vierte agitándola dentro de 1.700 partes de agua helada. El sólido que se separa se extrae por filtración y se seca.

45.- La recristalización del agua da 55 partes (63% de rendimiento teórico) de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato, p.f. 104-150°; aproximadamente el 0.2% soluble en el agua a temperatura ambiente ordinaria. El análisis de este compuesto da: N, 12.5%. Calculado para C₉H₁₈N₂O₄: N, 12.8%.

50.- Investigaciones clínicas sobre seres humanos y animales han demostrado que 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato es una medicación valiosa para la reducción de la tirantez, inquietud, fatigabilidad, tremulación, palpitaciones y reducción del grado de hiperhidrosis.

55.- En un estudio clínico, 58 individuos afectados de reacciones de ansiedad, agudas o crónicas, que no habían respondido a la terapia de barbiturato y mefenesina, fueron tratados con 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato durante un periodo de 12 meses. Los resultados de este estudio se indican en la siguiente Tabla I.

TABLA I

Enfermedad	Grupo total	Recuperados.	Muy favorable	Algún efecto favorable	Ningún cambio
Reacciones ansiedad	58	19	9	16	14
(a) agudas	25	10	3	8	4
(b) crónicas	33	9	6	8	10

65.- Los resultados indicados en la Tabla I fueron evaluados e interpretados según el siguiente criterio:

RECUPERADOS: los casos en que los síntomas subsistían por completo, subjetiva y objetivamente, y en que el individuo volvió al trabajo y llegó a ser socialmente productivo.

70.- MUY FAVORABLE: los casos en que los síntomas subsistían considerable, subjetiva y objetivamente, y en que el individuo volvió al trabajo y o bien toleraba los menores síntomas, o no era molestado por ellos.



- 80.- ALGUN EFECTO FAVORABLE: los casos en que se notaron algunos efectos favorables por la medicación, subjetivamente, pero en que el paciente un grado aun mayor de mejoría. (Sin embargo, el paciente llegó a ser socialmente productivo a pesar de los síntomas).
- 85.- NINGUN CAMBIO: los casos en que no se registraban efectos sobre los síntomas por la medicación.
- Se ve por la Tabla 1 que del grupo de 58 individuos, se clasificaron 19 en el grupo de recuperados, 9 en el grupo muy favorable, y 16 se anotaron en el grupo favorable, arrojando así un total de 44 ó el 76% de los pacientes, que obtuvieron buenos resultados del 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato, frente a 14 en los que no se registraba cambio. Así pues, la composición relajante de los músculos de la presente invención proporcionó una mejoría en el 76% de los casos en los que previamente las medicaciones comunmente utilizadas en la terapia de barbiturato y mefemesina resultaba ineficaz.
- 90.- En el estudio de anterior referencia, las completas hematrimetrías y urinálisis de los 58 sujetos clínicos, tomadas con anterioridad y dos meses después de uso continuo de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato no revelaron indicios de toxicidad. Un estudio de las hematrimetrías y urinálisis mencionados no revelaron indicios de anemia, leucopenia, glicosuria, acetonuria, albuminuria u otras alteraciones del cuadro microscópico de la sangre y la orina. Así pues, 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato, dentro de límites de dosificación, puede ser utilizado con seguridad sin efectos secundarios serios o manifestaciones tóxicas. Los experimentos han comprobado que el 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato resulta aproximadamente cinco veces menos tóxico que la mayoría de los barbituratos, la medicación sedante más ampliamente utilizada.
- 95.- Además, en esta investigación no hubo queja alguna de vahído, vértigo, náusea, vómito, diarrea o manifestaciones dermatológicas, ni han existido indicaciones algunas basadas en el estudio de que el 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato produzca habituación.
- 100.- Se supone que el 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol
- 105.-
- 110.-
- 115.-



- 120.- dicarbamato es eficaz como relajante de los músculos en virtud de su acción de bloqueo interneuronal. Los estudios farmacológicos han demostrado que se produce la parálisis por cierta depresión provocada sobre el sistema nervioso central. Los nervios y sus extremidades no son afectados por su empleo. Las estructuras más sensibles al efecto del mismo en el sistema nervioso central son las interneuronas. La acción de este compuesto es análoga a la de la mefemesina en numerosos aspectos, pero difiere de ella en que posee una duración de acción mucho mayor, y por ser algo más eficaz por administración oral. La mefemesina es una droga de valor extensamente utilizada en el tratamiento de espasmos musculares, ansiedad y muchos desórdenes del sistema nervioso. La muy corta duración de acción de la mefemesina es su mayor inconveniente. La duración de la acción de la mefemesina fué comparada a la del 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato en una serie de ensayos con ratones detallados en la Tabla II.

TABLA II

140.-	<u>Mefenesina</u>		<u>2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato</u>		
	Dosis Mgm. por Com.	% paralizado	Duración de parálisis en minutos	% paralizado	Duración de parálisis en minutos
	1400	100	113.0 ± 14.5	100	420
145.-	940	100	57.4 ± 10.4	100	317.2 ± 42.0
	620	80	19.2 ± 2.0	100	182.1 ± 24.8
	420	50	11.0 ± 2.0	100	90.0 ± 16.9
	280	10	4.5	20	82.2

150.- Se observará que a los distintos niveles de dosis en los que se llevó a cabo la comparación la acción del compuesto según la presente invención resulta ser de cinco a diez veces mayor que la de la mefenesina.

155.- El 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato, preferentemente, se administra oralmente en forma de píldoras, tabletas o cápsulas, constituidas por procedimientos bien conocidos. Una composición típica comprende el ingrediente activo, el 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato mezclado en estado polvoriento seco con gelatina, almidón, estearato magnésico y ácido algínico prensados para



224570

160.- formar una tableta. El ingrediente activo, del mismo modo se puede disolver en una solución conveniente, como alcohol o glicol propilénico, para inyección. Una dosis eficaz del ingrediente activo, por lo general se encuentra en la relación de 0.04 grs. a 2.0 grs.

165.- Por consiguiente, se supone que el empleo del 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato como relajante de los músculos representa una notable contribución a la ciencia. Resulta sumamente eficaz en los estados de ansiedad y de tensión por un descenso de la tensión, reducción de

170.- la irritabilidad e inquietud, sueño más tranquilo y una relajación generalizada de los músculos.

N O T A

175.- En resumen: la Patente de Introducción cuyo registro se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

180.- 1) Un procedimiento de fabricación de una composición relajante de los músculos a base del compuesto 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol dicarbamato, caracterizado porque comprende reaccionar el 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol con fosgeno en presencia de un compuesto combinador de ácidos para formar el correspondiente derivado de diclorocarbonato y la amoniación de dicho derivado por reacción con hidróxido amónico o amoniaco.

185.- 2) Un procedimiento, según la Reivindicación 1), caracterizado porque el compuesto combinador de ácidos es hidróxido sódico, antipirina o dialquilanilina.

190.- 3) Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UNA COMPOSICION RELAJANTE DE LOS MUSCULOS A BASE DEL COMPUESTO 2-METIL-2-N-PROPIL-1,3-PROPANODIOL DICARBAMATO".

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de seis páginas escritas a máquina.

Madrid, a 20 de Octubre de 1955

Alfonso Ungria

Ungria