

AÑO 1958

Expediente núm.



242548

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

242548

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

CARTER PRODUCTS, INC,

, de nacionalidad

norteamericana

domiciliado en 2 Park Avenue, Nueva York,

~~XXXX~~ N.Y., Estados Unidos de América.

~~XXXX~~

por:

• **NUEVA COMPOSICION DE MATERIA"**

Nº 8404

Agente Sr. ELZABURU

242548

P - 17.115

SEP. 1958

Case CP-112
Rehecha I.



242548

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de CARTER PRODUCTS, INC., entidad norteamericana, establecida en 2 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION TERAPEUTICA".

Este invento se refiere a una nueva composición de materia y, en particular, a un nuevo agente terapéutico, útil en el tratamiento de desórdenes nerviosos. El invento se refiere más concretamente a un agente terapéutico novedoso que ejerce un efecto depresivo sobre el sistema nervioso central y que posee singulares propiedades relajantes de los músculos y anti-convulsivas. Las composiciones novedosas de este invento son útiles también en el tratamiento de la depresión y otras manifestaciones de psiconeurosis y psicósomáticas.

Se ha descubierto que la combinación de meprobamato y



242548

benactizina actúa sinérgicamente en el efecto depresivo que
ejerce sobre el sistema nervioso central. Con anterioridad
a este invento se habían empleado independientemente los in-
gredientes activos de este invento como agentes terapéuticos.
5 El meprobamato (dicarbamato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propano-
diol) es un agente terapéutico conocido por ejercer un efecto
depresivo sobre el sistema nervioso central, que posee activi-
dad relajante de los músculos y anticonvulsiva al administrar-
se en dosis apropiadas. Se ha visto además que los efectos se-
10 cundarios que produce la administración de esta droga son casi
despreciables.

Las investigaciones anteriores han hecho ver que la be-
nactizina (bencilato de 2-dietilaminoetilo) es útil como agen-
te psicoterapéutico. Se ha visto que esta droga suprime conflic-
15 tos en la conducta producidos experimentalmente en gatos y ra-
tas. Una investigación clínica acerca de la benactizina indica
que los seres humanos expuestos a tensiones que producen emo-
ciones acusan respuestas automáticas menos intensas después de
la administración de esta droga.

20 Uno de los principales inconvenientes de la benactizina
como agente terapéutico en el tratamiento de afecciones menta-
les es la producción de efectos secundarios algo frecuentes,
cuando se administra en dosis eficaces. Los efectos secundarios
principales que se han observado son la turbación de la vista,
25 la dificultad para coordinar las ideas y la sequedad en la boca.

Otro inconveniente de la benactizina es la tendencia que
tiene a provocar hiperexcitabilidad y cuando se administra en
dosis suficientemente grandes produce convulsiones. Según in-
dicó una investigación llevada a cabo con ratones, después de
30 la administración por la vía intraperitoneal, de una dosis co-



242548

rrespondiente a como la mitad de la DM_{50} , los animales se hicieron hiperinsensibles al sonido y al tacto, y se les encorvó la cola en forma de S (reacción de Straub). La mayoría de los animales experimentaron también convulsiones clónicas, que alternaban con periodos de agotamiento. La administración de dosis mayores de 90 mg./kg. produjo convulsiones clónicas de gran violencia. La DM_{50} fué de 155 ± 9 mg./kg., y la dosis convulsiva media (DC_{50}) fué de 86 ± 6 mg./kg.

Como se ha indicado antes, la combinación de la benactizina y el meprobamato actúa sinérgicamente en su efecto depresivo sobre el sistema nervioso central. Se ha visto que el efecto depresivo del meprobamato se aumenta inesperadamente, si se le incorpora una cantidad muy pequeña de benactizina.

Un criterio aceptado con respecto al modo de comprobar el efecto depresivo sobre el sistema nervioso central es el que se refiere a la comprobación del reflejo de corrección de la posición en los animales. La pérdida del reflejo de corrección de la posición puede describirse también como la acción paralizante que afecta los músculos voluntarios. Cuando el meprobamato se administra a ratones en una cantidad de 130 mg./kg., ninguno de los animales (ratones) pierde su reflejo de corrección de la posición. Cuando se da en una dosis de 230 mg./kg., la mitad de los animales pierde el reflejo de corrección de la posición, mientras que todos ellos pierden dicho reflejo cuando la dosis es de 355 mg./kg. La benactizina no ejerce en absoluto ningún efecto sobre la pérdida del reflejo de corrección de la posición, sino que por el contrario produce convulsiones en todos los animales, con una mortalidad de 40 por ciento, al administrarse en cantidades de 120 mg./kg.

Se ha visto que cuando el meprobamato se combina con la

1º SEP



242548

benactizina, de acuerdo con el presente invento produce en los animales la pérdida del reflejo de corrección de la posición con dosis de meprobamato que no tienen de por sí ningún efecto. Por ejemplo, una dosis de 120 mg./kg. de meprobamato y de 37 mg./kg. de benactizina produce pérdida del reflejo de corrección de la posición en la mitad de los animales (ratones) ensayados. Una dosis de 120 mg./kg. de meprobamato y de 55 mg./kg. de benactizina acusa pérdida del reflejo de corrección de la posición en todos los animales. Una dosis de 90 mg./kg. de meprobamato y de 80 mg./kg. de benactizina produce pérdida del reflejo de corrección de la posición en todos los animales. Al ensayarse en los ratones la combinación de este invento, a fin de determinar su capacidad para prolongar la duración de la pérdida del reflejo de corrección de la posición, los resultados que se obtuvieron indicaron también la existencia de una acción sinérgica entre la benactizina y el meprobamato. Al administrarse el meprobamato en una dosis de 235 mg./kg. produjo parálisis en la mitad de los animales por espacio de 33 minutos. La misma cantidad de meprobamato, cuando se combina con 20 mg./kg. de benactizina produce parálisis en todos los animales por espacio de 145 minutos.

Otro resultado sorprendente e inesperado producido por la combinación novedosa de este invento es el aumento de la actividad anticonvulsiva del meprobamato mediante la incorporación de una pequeña cantidad de benactizina.

Los ensayos en que se utiliza la combinación de ingredientes activos de este invento, indican que el meprobamato no sólo evita las convulsiones que la benactizina podría ocasionar de otra suerte, sino que también, y ello se produce inesperadamente, la benactizina aumenta la actividad anticonvulsiva del

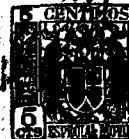


1951

242548

meprobamato. El meprobamato es un conocido anticonvulsivo. La dosis que se necesita para evitar las convulsiones en el 50 por ciento de los ratones es de 165 mg./kg. La benactizina produce convulsiones en todos los ratones, con una mortalidad del 40 por ciento, cuando la dosis que se administra es de 120 mg./kg. Sin embargo, una combinación de 120 mg./kg. de benactizina y de 90 mg./kg. de meprobamato no produjo convulsiones en ninguno de los animales y tampoco hubo muertes.

Se ha visto que para el tratamiento de desórdenes nerviosos en los seres humanos es conveniente administrar como de 50 a 1620 miligramos hasta cuatro veces al día de la combinación formada por benactizina y meprobamato. En general, las proporciones de meprobamato a benactizina son de como 120 a 500 partes por una parte de benactizina. Ejemplos específicos de tabletas comprendidos dentro de los límites indicados son: (1) una tableta que contiene 50 mg. de meprobamato y 0,1 mg. de benactizina; (2) una tableta que contiene 600 mg. de meprobamato y 5 mg. de benactizina; (3) una tableta que contiene 400 mg. de meprobamato y 1 mg. de benactizina, y (4) una tableta que contiene 200 mg. de meprobamato y 0,5 mg. de benactizina. Las composiciones terapéuticas novedosas de este invento se administran de preferencia por la vía oral, en forma de tabletas o alguna otra forma análoga, preparadas según procedimientos bien conocidos. Una composición típica consiste en la combinación de los ingredientes activos, es decir, benactizina y meprobamato, mezclados en estado pulverulento seco con gelatina, almidón, estearato de magnesio y ácido algínico, comprimidos en forma de tableta. La combinación de ingredientes activos puede también disolverse en un disolvente adecuado, como, por ejemplo, en propilenoglicol o en alcohol, para administrarse en forma de



242548

inyección.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 24 de Junio de 1957, bajo el número 667.701, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

10 1ª. - Un procedimiento para preparar una composición terapéutica que comprende añadir una parte de benactizina a de aproximadamente 120 a 500 partes en peso de dicarbamato de 2-metil-2-n-propil-1,3-propanodiol.

15 2ª. - Un procedimiento para preparar una composición terapéutica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

12 SEP 1957

P. A.

Alberto de Euzaburo
Per Palau

DG/.