

np/

256332

Caso 7312



256332

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I Ó N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY, New Jersey (E.E.UU) 126, East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para preparar compuestos tranquilizantes"

-----:oOo:-----

M e m o r i a d e s c r i p t i v a

La presente patente se refiere a la obtención de compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central, y más concretamente a un procedimiento para preparar compuestos tranquilizantes apropiados para el tratamiento de estados neuróticos.

256332

27 FEB



5 Se ha descubierto que ciertos compuestos nuevos que contienen como principio activo uno o varios ésteres dialquilaminoetílicos del ácido bencílico, sus halohidratos, o sus sales con ácidos minerales como el sulfúrico y el fosfórico, o con cualquiera de los ácidos orgánicos comunes, como el acético, el cítrico o el tartárico, son agentes terapéuticos valiosos, susceptibles de administración peroral como sedantes, y sirven para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

10 Aunque los ésteres dialquilaminoetílicos del ácido bencílico, por ejemplo, el dimetilaminoetílico, el dietilaminoetílico y el diisopropilaminoetílico, pueden administrarse por vía parentérica en forma de soluciones, esta patente se refiere particularmente a la preparación de formas de dosis unidad
15 de estos ésteres terapéuticamente activos, o de sus sales dotadas de efectos terapéuticos equivalentes, en las que el medicamento activo está combinado con un vehículo farmacéutico sólido.

20 Para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, se ha encontrado ventajoso administrar unos 0,5 a 2,0 mg. del éster bencílico (o de su sal equivalente en poder terapéutico) tres veces diarias. Sin embargo, la posología del éster dialquilaminoetílico del ácido bencílico empleado en cada caso variará considerablemente según la edad, el estado del
25 enfermo, y el carácter o grado de progresión de su dolencia. Dosis terapéuticas eficaces pueden ser a veces de 0,1 mg. solamente, y en algunas afecciones es ventajoso elevarlas hasta 10 mg. La frecuencia de administración puede variar mucho.

30 El éster del ácido bencílico utilizado, más concretamente uno de los ésteres dialquilaminoetílicos aquí enumerados,



o la sal respectiva, como cualquiera de sus halohidratos, o las sales que forman con los ácidos minerales corrientes, como el sulfúrico o el fosfórico, o con los ácidos orgánicos comunes, como el acético, el cítrico o el tartárico, pueden dispensarse en cualquiera de las formas de dosis unitaria empleadas para preparaciones farmacéuticas de aplicación peroral. Por ejemplo, el éster dialquilaminoetílico del ácido bencílico (o las mezclas de dos o más de tales ésteres), o su sal, pueden dispensarse como tabletas, cápsulas o pildoras, o en cualquier otra forma farmacéutica que convenga, con preferencia asignando a cada unidad una dosis comprendida dentro de las cantidades terapéuticamente eficaces antedichas. El medicamento activo puede estar contenido en la forma unitaria a la dosis diaria fijada, o a dosis menores para tomas múltiples, o mayores, para su división en dosis simples. Como es natural, además del agente o medicamento terapéuticamente eficaz (es decir, del éster bencílico o su sal), puede haber excipientes, aglutinantes, cargas, diluentes y otros materiales terapéuticamente inertes necesarios para obtener el medicamento activo en forma de preparación farmacéutica a la dosis unidad.

De conformidad con el procedimiento de esta patente, es posible preparar un compuesto farmacéutico en el que el éster del ácido bencílico (o su sal) es el medicamento predominante y más activo, soportado o suspendido en un vehículo farmacéutico sólido, substancialmente atóxico, como lactosa, almidón, azúcar y/o dextrina, con otros excipientes inertes comúnmente empleados en la preparación de tabletas, tales como ácido esteárico, estearato magnésico, gelatina y/o goma arábiga. La dosis de medicamento en cada tableta unidad del compuesto terapéutico puede variar entre 0,1 y 10 mg. del éster tera-

256332



péuticamente activo, y la forma preferida del invento consiste en tabletas que contienen alrededor de 0,5 mg. de éster dialquilaminoetílico del ácido bencílico (o de su sal).

Una posología que se ha encontrado satisfactoria para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central comprende 2 a 3 tabletas que contienen 0,5 mg. del éster bencílico (o de su sal) con otros vehículos medicinales inertes no tóxicos del tipo antes indicado. Habitualmente, 2 o 3 de esas tabletas, cápsulas, píldoras, etc., con una cantidad de medicamento activo comprendida dentro del margen especificado, constituirán una dosis diaria para personas aquejadas de trastornos del sistema nervioso central.

Como éster del ácido bencílico que constituye el medicamento activo en el nuevo preparado de dosis unidad de esta patente, es preferible emplear un éster de la estructura representada por la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas y gráficos anexa a esta memoria, en cuya fórmula, R_1 y R_2 designan grupos metilo, etilo o isopropilo, y pueden ser grupos alquilo iguales o distintos. Entre los ésteres preferidos, los más satisfactorios para uso terapéutico son el dimetilaminoetílico, el dietilaminoetílico y el diisopropiletílico.

Se han obtenido resultados especialmente buenos con el éster dietilaminoetílico del ácido bencílico (o su sal equivalente en terapéutica), aunque los ésteres dimetilaminoetílico y diisopropiletílico poseen aproximadamente el mismo orden de actividad. Como el éster dietilaminoetílico del ácido bencílico y sus sales, especialmente los clorhidratos, son los que se han sometido a un estudio clínico más amplio, es el preferido para preparar las formas nuevas de dosis unidad.

Además de utilizar los propios ésteres básicos, se

27 FEB



256332

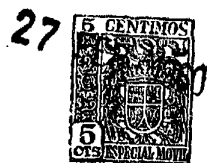
5 obtienen resultados igualmente satisfactorios empleando sales de estos ésteres, tales como halohidratos (especialmente clorhidratos), sales de ácidos minerales bien tolerados, como el sulfúrico o el fosfórico, y sales de los ácidos orgánicos más comunes, como el acético, el cítrico y el tartárico.

10 Los efectos farmacológicos y terapéuticos mencionados, el modo de indagarlos y evaluarlos, el procedimiento por el cual se ensaya o valora la actividad de esos agentes, los tipos de enfermedades o trastornos contra los cuales son eficaces los compuestos preparados según este procedimiento, las condi- ciones en que se obtienen los efectos terapéuticos buscados, y las dosis convenientes, se exponen a continuación, con ejemplos de experimentos y ensayos biológicos y clínicos.

15 Pero la patente no ha de entenderse limitada al uso de estos compuestos terapéuticos, únicamente en los casos mencionados y en otros directamente análogos o derivables de ellos. Estos experimentos y ensayos biológicos y clínicos se han elegido sólo como ejemplos para ilustrar la naturaleza de los en- sayos utilizables, y suministrar observaciones susceptibles de aplicación para tratamiento estadístico.

20 Muchas sustancias que actúan específicamente sobre determinadas funciones del sistema nervioso central son ya conocidos en el dominio médico. Por ejemplo, la morfina actúa sobre los centros rectores de la percepción del dolor; la apomorfina, sobre el centro emético, y diversos hipnóticos conocidos obran principalmente sobre los centros del sueño.

25 Varias de las sustancias conocidas que actúan sobre funciones del sistema nervioso central muestran semejanza con la atropina, en lo que atañe a su acción sobre órganos perifé- ricos. Pero la actividad de estas sustancias sobre el sistema
30



nervioso central sólo ha sido objeto de una escasa investigación sistemática.

Sin embargo, desde los tiempos prehistóricos se sabe que partes de ciertas plantas, en las que se ha comprobado más tarde la presencia de atropina, dan origen a cierta confusión física. Además, la acción sedante de sales de escopolamina se viene utilizando en psiquiatría desde hace largo tiempo; pero todavía no se sabe qué partes del sistema nervioso central reaccionan específicamente a la atropina o a la escopolamina.

Recientemente se han preparado numerosas sustancias que actúan de modo análogo a la atropina en lo que concierne a su influencia sobre órganos periféricos, y que tienen además la propiedad de influir sobre centros del sistema nervioso central. Algunas de esas sustancias parecen obrar específicamente sobre ciertas funciones individuales del sistema nervioso central, en contraste con la acción más difusa de la atropina y la escopolamina. Pueden mencionarse como ejemplos las sustancias siguientes: petadina, que actúa sobre los centros rectores de la percepción del dolor; difenhidramina y otras de actividad similar, que producen efecto sobre ciertas funciones del sistema de equilibrio, y por ello reprimen el mareo. Dentro de este último grupo de sustancias, hay algunas, como la propia difenhidramina, que influyen también sobre el centro del sueño; otras actúan sobre el sistema extrapiramidal, y pueden emplearse como agentes terapéuticos contra la rigidez asociada a la parálisis agitante.

Es sabido que la atropina, y otras sustancias que actúan de modo similar sobre los órganos periféricos, tienen de común la facultad de atenuar el poder de reacción de los órganos receptores frente a la acetilcolina. Los ésteres dialquil-



256332

aminoetíficos del ácido bencílico y sus sales, que se emplean para preparar los compuestos terapéuticos aquí descritos y reivindicados, poseen igualmente estas propiedades. Desde hace largo tiempo se sabe, sin embargo, que incluso sustancias químicamente muy afines pueden ejercer diferentes acciones específicas sobre los diversos órganos pertenecientes al sistema periférico. Así, la acción de la metilantropina sobre la segregación de saliva es 1,5 veces la de la atropina, mientras que su poder midriático es sólo 1/10 del de la atropina misma. Una diferencia similar de acción específica sobre diversos centros del sistema nervioso central puede observarse comparando sustancias dotadas de esa propiedad, aún en casos en que esta acción específica ha permanecido ignorada o casi ignorada hasta ahora, y en otros en que ha sido observada respecto a centros distintos de los ya citados, incluyendo aquellos que aún no ha sido posible afectar específicamente en sentido farmacodinámico. Esto permite descubrir sustancias que poseen una actividad farmacodinámica desconocida hasta el momento.

Una finalidad del procedimiento de esta patente, es la preparación de compuestos terapéuticos que contienen sustancias químicas capaces de deprimir al administrarlas ciertos centros situados en la porción frontal del tálamo. Tal influencia es importante para obtener efectos similares a los pretendidos con la lobotomía, operación quirúrgica por la cual se interrumpen todos los nervios de la parte más avanzada del cerebro. Se supone que el efecto terapéutico obedece principalmente a interrumpir la conexión entre la corteza cerebral del lóbulo frontal y los centros precitados, lo que significa el dominio de una función superior que se ha desarrollado en esos centros. Atendiendo al riesgo quirúrgico, y a que no

27 FEB



256332

puede predecirse del todo, por el momento, el efecto de la operación, no se practicarán operaciones de lobotomía en pacientes cuyos síntomas no sean graves, o se supongan de carácter transitorio solamente.

5 Otro objeto de la patente es la preparación de compuestos terapéuticos que contengan sustancias capaces de influir sobre los centros vegetativos del hipotálamo. Estos centros gobiernan directamente las funciones del sistema nervioso autónomo, y además actúan como reguladores por mediación de la parte hipofisaria del sistema hormonal. Se supone que tales centros
10 se hallan conectados a los centros superiores del cerebro. Así se explica que diversos procesos psíquicos puedan ir acompañados de varias reacciones del sistema nervioso autónomo, de las que son ejemplos bien conocidos el rubor de la vergüenza, la palidez de la cólera, el sudor que causa el miedo, etc.
15 Se presume que por mediación de esos centros sobrevienen enfermedades psicosomáticas, que a menudo provocan desequilibrio en las funciones del sistema nervioso autónomo y del sistema hormonal, y originan en algunos casos afecciones crónicas;
20 entre éstas pueden mencionarse diversas formas de úlcera gástrica, eccemas, hipertensión y asma.

Evidentemente, si pudieran seleccionarse o producirse sustancias, o concretarse medios, para deprimir específicamente alguno o varios de los mencionados centros de la parte
25 frontal del tálamo o del hipotálamo, de modo que, con dosis apropiadas, no se desarrollara una influencia substancial o perturbadora sobre la parte central o la periférica del sistema nervioso, fuera de dichos centros, o se especializará más la acción sobre determinados centros dentro de los referidos
30 grupos, sería posible lograr efectos farmacoterápicos impor-

27 FEB



tantes, de un carácter hasta ahora inaccesible. Estos efectos se podrían utilizar en terapéutica humana, y el propósito capital del presente invento es obtener compuestos dotados de tales efectos terapéuticos, aprovechables en medicina humana y veterinaria.

5

Estos efectos farmacoterápicos perseguidos se aprecian en los ésteres dialquilaminoélicos del ácido bencílico y en sus sales, como queda expuesto. Tales ésteres del ácido bencílico tienen, como se ha indicado, la estructura representada por la Fórmula 1 de la hoja de fórmulas y gráficos, donde R₁ y R₂ representan grupos metilo, etilo o isopropilo, y pueden ser radicales alquilo iguales o distintos, elegidos dentro del grupo.

10

Los ésteres se emplean con preferencia en forma de sus sales, por ejemplo, sales de ácidos halohídricos, como el clorhidrato, el bromhidrato, etc., o sales de los ácidos minerales más corrientes, como el sulfúrico o el fosfórico, o de los ácidos orgánicos más comunes, como el acético, el cítrico o el tartárico. Como las sales son en todo equivalentes a los mismos ésteres, y pueden intercambiarse con ellos, en esta exposición se entiende que el término "éster" (o "ésteres") abarca las sales de esos ésteres.

15

20

Según queda dicho, estas sustancias producen el efecto común de deprimir el poder de reacción de órganos periféricos receptores a la acetilcolina. En cortes aislados de los intestinos, in vitro, estos ésteres del ácido bencílico y sus sales muestran efectos similares a los de la atropina.

25

Por otra parte, es una propiedad común a todos los ésteres considerados la de ser capaces de prolongar el período de anestesia en ratones, por ejemplo, después de la administra-

30



ción intraperitoneal de enhemixal. Este efecto se ha observado anteriormente en varias sustancias que producen además un intenso deseo de dormir por parte del paciente. Sin embargo, se ha comprobado que el efecto de prolongar la anestesia puede ir asociado a sustancias que no producen somnolencia en el hombre, y los ésteres del ácido bencílico utilizados para preparar los compuestos terapéuticos de este invento, así como sus sales, parecen dotados de estas propiedades ventajosas. No se ha encontrado paralelismo entre el efecto de prolongar la anestesia y su acción contra el mareo. Las sustancias en que el primero no está asociado a la segunda son de especial importancia en lo que concierne al presente invento.

Los efectos observados que prolongan la anestesia son, por tanto, representativos de un ataque a funciones distintas de las mencionadas. Que el punto de ataque, a pesar de la mayor especificidad, incluye los centros más avanzados del tálamo, concuerda con el hecho de que la atropina no muestra el citado efecto prolongador de la anestesia. La escopolamina, que se ha utilizado como sedante desde hace muchos años en psiquiatría, debe suponerse en cambio capaz de actuar sobre los centros que constituyen también el objetivo del presente invento (si bien la acción de la escopolamina no es, ni mucho menos, tan específica como la de los ésteres del ácido bencílico y sus sales que comprendan el principio terapéuticamente activo de los nuevos productos del invento). La escopolamina ejerce un efecto ligero, pero claramente apreciable, en la prolongación de la anestesia.

La eficacia terapéutica de los ésteres dialquilaminoetilicos del ácido bencílico y sus sales puede demostrarse directamente mediante ensayos con animales de experimentación, que



256332

los obligan a desarrollar, con cierto esfuerzo psíquico, acciones previamente aprendidas y ejercitadas. El esfuerzo se va aumentando hasta que pueden observarse y medirse ciertos signos objetivos de desasosiego u otro desequilibrio psíquico o neurosis, y en estas condiciones es posible ensayar y comparar la influencia de las substancias consideradas y de otros sedantes de especie conocida.

A continuación se describen dos experimentos representativos de este género, y la explicación se comprenderá mejor con referencia a las gráficas de los planos.

EXPERIMENTO 12. Pruebas de alimentación en gatos.

Se enseña a los gatos a abrir una caja y sacar de ella un bocado de comida al sonar una campana que los mismos gatos mueven deprimiendo un pedal situado a cierta distancia de la caja de comida, dentro de la espaciosa jaula de alimentación. Cuando un gato está bastante ejercitado para realizar los fines del experimento, hace sonar la campana regularmente a la hora de comer, va hacia la caja, saca un bocado, vuelve el pedal, repite la señal, va hacia la caja, etc., empleando en cada ciclo sólo 3-10 segundos. El experimento está planeado de manera que se necesiten 50 a 100 bocados para su comida, y sólo cuando el animal esté casi satisfecho comenzará a emplear más tiempo para hacer la señal, antes de acabar por interrumpir del todo el ciclo descrito. La caja está construída de modo que pueda producirse una ráfaga de aire dirigida a la cabeza del gato cuando éste penetra en ella para sacar un bocado; estas ráfagas de aire impresionan mucho a los gatos.

En los planos, la figura 1 muestra diagramas que corresponden a 11 comidas de un mismo gato en días diferentes. En estos diagramas, las abscisas indican el número de señales

256332

27 FEB



5 y de aperturas consiguientes de la caja y las ordenadas el tiempo transcurrido entre dos aperturas sucesivas de la caja, incluido el tiempo empleado por el animal para hacer sonar la campana. En los momentos indicados por P se aplicó una ráfaga de aire.

10 Una hora antes de cada comida, se le puso al gato una inyección. En los diagramas A, C y G esta inyección fue de "Trasentín", es decir, clorhidrato de difenilacetoxietil-dietilamina; en los diagramas B, D, H e I, la inyección fue de agua salada y en los diagramas E y J, la inyección fue de "Bencitil", o sea clorhidrato de éster dietilaminoetílico del ácido bencílico. Todas las inyecciones fueron de 1 ml.

15 Se observará que después de inyectar agua salada o Trasentín, el gato se muestra francamente inquietado por los soplos de aire, mientras que tras una inyección de Bencitil se conduce prácticamente como si no se produjeran tales soplos o ráfagas. Numerosos experimentos de este tipo han dado resultados similares en todos los casos.

EXPERIMENTO 29. Ratas en una jaula eléctrica.

20 Se coloca una rata en una jaula doble, entre cuyas mitades hay un pasillo que el animal puede salvar fácilmente saltando. Se hace sonar una bocina eléctrica durante 1-15 segundos, y si la rata no salta a la otra mitad de la jaula por efecto de este impulso, se le aplica un ligero shock eléctrico.

25 Entre los sucesivos impulsos sonoros transcurre un lapso de 40 a 150 segundos, durante el cual se observa el aspecto y el comportamiento de las ratas. Las expresiones de esfuerzo, tales como lomo arqueado, patas anteriores extendidas, pelaje erizado y rabo erguido, se valoran a 2 puntos, y las de relajación, como actitud natural, rabo laxo, acicalamiento y examen

30

256332



de la caja, se cargan también a 2 puntos. Al cabo de 13 a 15 impulsos, se aplica a las ratas una inyección y el experimento prosigue hasta completar 56 impulsos.

5 La figura 2 muestra ocho diagramas relativos a estos experimentos, efectuados en días diferentes con el mismo animal. Las abscisas representan el número de impulsos, Las ordenadas muestran el número de puntos cargados a base del aspecto y el modo de conducirse la rata entre los impulsos; el número
10 máximo de puntos, o sea 10, denota que la rata mostró simultáneamente todas las expresiones de esfuerzo comprendidas por la observación. Los sectores negros al pie del diagrama indican los casos en que la rata respondió a la señal acústica saltando a la otra mitad de la jaula (reacción condicionada), y los sectores no cubiertos corresponden a todos los casos en que
15 fue necesario un impulso eléctrico para que la rata saltara a través del pasillo que comunicaba con dicha mitad de la jaula. Una flecha en los diagramas M, N, O, Q, R, indica el momento en que se aplicó la inyección. Esta fue de "Bencitil" en los diagramas M, N, Q, y R, de agua salada en el diagrama
20 O y de "Amidril" o sea clorhidrato de bencidril-oxietil-dimetilamina (difenhidramina) en el diagrama S. Todas las inyecciones fueron de 1 ml. En los diagramas I y P no se aplicó inyección.

Se observará que el Bencitil ejerció un intenso efecto sedante, y que las inyecciones de esta substancia tiendan a
25 aumentar el número de reacciones condicionadas.

Seguidamente se exponen los resultados de experimentos efectuados en animales con diversas substancias, en forma de tablas compuestas de columnas numeradas I-XIII, cuyas columnas denotan lo siguiente:

30 I. DL₅₀ para ratones, calculada en mg/20 g. de peso

256332

27

FEB



corporal. Sin embargo, en el caso del bromuro de bencidriloxi-
etil-trimetilamonio, la determinación se ha efectuado con el
correspondiente yoduro.

5 II. Efecto prolongador de la anestesia en ratones,
después de una inyección de enheximal en el peritoneo, según
Winther y sus colaboradores (J.Pharm., 1948, 94:7), fijando
en 2,5 el efecto de la substancia histamínica, difenhidramina.

10 III. Evaluación del efecto sedante en ratas durante
los experimentos en la jaula eléctrica descrita antes, tomando
en consideración las dosis necesarias. La evaluación se ajusta
en esta columna a la siguiente escala:

0 = Efecto nulo.

+ = Efecto moderado a dosis relativamente elevadas.

1 = Efecto bueno a dosis relativamente elevadas.

15 2 = Efecto moderado a dosis menores.

3 = Efecto bueno a dosis menores.

10 = Efecto bueno a dosis muy bajas.

20 IV-VIII. Evaluación del efecto sedante en experimentos
con ratas, de acuerdo con el experimento II, empleando la do-
sis indicada en la línea subsiguiente; se expresa por los nú-
meros 0 a 3, y se calcula en cada caso como promedio de muchos
experimentos.



256332

TABLA A (1ª parte)

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Dosis mg.	--	--	--	10	5	2	1
Ester dimetilaminoetilico del ácido bencílico, HCl.....	3.4	3.5	3	3	--	1.5	2.5
Ester dietilaminoetilico del ácido bencílico HCl.....	2.6	8	3	2.4	--	2.2	2.2
Ester diisopropilaminoetilico del ácido bencílico, HCl.....	3.2	0.5	2	3	--	2	1.2

TABLA A (2ª parte)

	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Dosis mg.	0.5	0.25	0.1	0.5	0.02	0.01
Ester dimetilaminoetilico del ácido bencílico, HCl.....	1.6	1.7	0.7	0.5	---	---
Ester dietilaminoetilico del ácido bencílico HCl.....	1.6	1.5	0.5	0.5	---	---
Ester diisopropilaminoetilico del ácido bencílico, HCl.....	1.6	1	0.5	0.5	--	--



256332

TABLA B

Bencidril-oxietil-dimetilamina, HCl	2.5	2.5	0	0.3	0
Bencidril-oxietildietilo, HCl	2.0	1.5	0	0	0.3
Bencidril-oxietil-di-n-propilo, HCl	1.2	1.5	0	0	0
Bencidril-oxietil-diisopropilo, HCl	1.6	0.5	+	0	0.7
Bencidril-oxietilpiperidina, HCl	1.85	0	0	0.2	0.2
Bencidril-oxietilmorfolina, HCl	3.5	3	0	0	0
2-Bencidril-oxietil-propildietil- amina, HCl	1.2	1.5	+	0.5	0.2
3-Bencidril-oxietil-propildietil- amina, HCl	2.3	0.5	0	0	0
Bencidril-oxietil-trimetilamonio, bromuro	3.05	0	0	0.2	0
Bencidril-oxietil-dimetiletil- amonio, bromuro	2.33	0	0	0	0
Bencidril-oxietil-retildietil- amonio, yoduro	1.66	0	0	---	0.5
Bencidril-oxietil-trietilamonio, bromuro	1.1	0	0	0	0
Trietil-oxietil-dietilamina, HCl	---	(1)	0	0	---

256332



TABLA C (1ª parte)

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Dosis mg.	--	--	--	10	5	2	1
Difenilacetoxietil-dimetilamina, HCl.....	--	0	0	0	--	0	--
Difenilacetoxietil-dietilamina, HCl.....	--	0.25	1	2.2	--	1	0.6
Ciclohexilfenil-acetoxietil-dietilamina, HCl..	---	0.5	1	3.	---	0.8	0,5
Difenilacetoxietil-trimetilamonio, bromuro...	--	0	0	0	--	0	--
Difenilacetoxietil-dimetiletilamonio, bromuro.	---	0	+	0,5	--	0.5	--
Difenilacetoxietil-trietilamonio, bromuro.....	--	0	0	0	--	0.2	--
Atropina, sulfato	--	0	1	--	--	1.3	0.4
Escopolamina, bromuro	--	(0.25)	10	--	--	--	2
Fenemal, sal sódica	---	---	0	0	--	0	--
Pentinal	---	---	0	0	--	0	--
Alcohol	---	---	0				
Demerol, HCl	---	2	+	0.5	--	0.5	---
Metadona	---	3	+	--	--	1	---

256332



TABLA C (2ª parte)

	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Dosis mg.	0.5	0.25	0.1	0.05	0.02	0.01
Difenilacetoxietil-dimetilamina, HCl.....	---	---	---	---	---	---
Difenilacetoxietil-dietilamina, HCl.....	0	---	---	---	---	---
Ciclohexilfenil-acetoxietil-dietilamina, HCl..	---	---	---	---	---	---
Difenilacetoxietil-trimetilamonio, bromuro...	---	---	---	---	---	---
Difenilacetoxietil-dimetiletilamonio, bromuro.	---	---	---	---	---	---
Difenilacetoxietil-trietilamonio, bromuro.....	---	---	---	---	---	---
Atropina, sulfato	0	---	---	---	---	---
Escopolamina, bromuro	3	2.5	2.7	2.2	0.8	0.2
Fenemal, sal sódica	---	---	---	---	---	---
Pentinal	---	---	---	---	---	---
Alcohol			0.5ml:0,	0,25ml:0		
Demerol, HCl	---	---	---	---	---	---
Metadón	---	---	---	---	---	---

256332



TABLA D (1.ª parte)

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Dosis mg.	---	---	---	10	5	2	1
Potasio, bencilato.....	---	---	0	0	---	---	---
W -Dietilamino-p-cloropro- piofenona.....	---	---	0	---	---	0	---
W -Dimetilamino-propiofe- nona.....	---	---	0	---	---	0	---
α -(dietilaminoetil)-ben- cídrol.....	---	---	0	---	---	0.2	---
Hidracida del ácido ben- cílico, HCl.....	---	---	0	---	---	0.2	---
1,1-Difenil-1-propen-3- dietilamina.....	---	---	0	---	---	0.5	---
5,5-Difenil-2,4-oxazoli- dina.....	---	---	+	---	---	0.5	0.5
Isobutenilhidracida del ácido bencilico.....	---	---	0	---	0.2	---	---
Largactil.....	---	---	0	0	0	0	---

256332



	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Dosis mg.	0.5	0.25	0.1	0.05	0.02	0.01
Potasio, bencilato.....	---	---	---	---	---	---
<i>w</i> -Dietilamino- <i>p</i> -cloropropiofenona.....	---	---	---	---	---	---
<i>w</i> -Dietilamino-propiofenona.....	---	---	---	---	---	---
α -(dietilaminoetil)-bencilidrol.....	---	---	---	---	---	---
Hidracida del ácido bencilico, HCl.....	---	---	---	---	---	---
1,1-Difenil-1-propen-3-dietilamina.....	---	---	---	---	---	---
5,5-Difenil-2,4-oxazolindiona.....	---	---	---	---	---	---
Isobutenilhidracida del ácido bencilico.....	---	---	---	---	---	---
Largactil.....	---	---	---	---	---	---

27 FEB



- 21 -

256332

De los datos de las tablas se desprende que los efectos terapéuticos descritos son característicos de los respectivos ésteres del ácido bencílico y sus sales que se enumeran. En los experimentos efectuados con ratas (pero no en los gatos) y aquí descritos, se ha observado un ligero efecto empleando dosis relativamente elevadas de Trasentín. Sin embargo, otras sustancias caracterizadas en general por efectos sedantes o antálgicos no han resultado eficaces en estos experimentos, o lo son en muy pequeño grado a dosis grandes.

Se exceptúa la escopolamina, que es sumamente activa aún a dosis menores que las necesarias con los ésteres del ácido bencílico (y sus sales) de esta patente. Sin embargo, el efecto de la escopolamina sobre el sistema nervioso central es más difuso, y produce confusión y alucinaciones. Esto no sucede con los ésteres dialquilaminoélicos del ácido bencílico y sus sales. Experimentos en seres humanos han demostrado que dosis suficientes para producir un efecto manifiesto sobre el sistema nervioso central apenas influyen al modo de la atropina en el sistema periférico.

Al administrar unos 4 mg. por vía bucal o subcutánea, el efecto más característico en seres humanos normales es una inhibición particular del pensamiento. Al parecer, es difícil para el sujeto mantener hilación de ideas, pero permanece consciente de la situación, y del hecho de que podría desarrollar procesos intelectuales normales, aunque a costa de un esfuerzo mayor del acostumbrado en igualdad de circunstancias.

Cuando los sujetos de experimentación se someten a las pruebas usuales de inteligencia, los resultados parecen no alterarse, pero aquéllos tienen la sensación de que el tiempo requerido para la solución de cualquier problema es mucho mayor



256332

de lo que se tarda en realidad. A veces se sienten vahidos, pero generalmente existe una sensación subjetiva de bienestar, sin pronunciada euforia. La substancia no produce somnolencia en las personas. El electroencefalograma muestra aplanamiento de las ondas alfa, que coinciden con la aparición de síntomas subjetivos y desaparece al extinguirse éstos. Los efectos objetivos resultantes de administrar a seres humanos ésteres del ácido benzílico y sus sales, de acuerdo con esta patente, confirman los registrados en experimentos con ratas y gatos, y pueden indagarse fácilmente, sobre todo por ciertas reacciones del sistema nervioso autónomo, tales como cambios de temperatura de la piel, perspiración y otros análogos, que en la persona examinada se asocian a ciertos procesos psíquicos. Estas reacciones se eliminan o atenúan claramente por influencia de dosis adecuadas de los ésteres dialquilaminoetilicos del ácido benzílico y sus sales antes enumerados, cuando se administran por vía bucal en las formas de dosis unidad ya descritas.

En algunos casos se ha observado supresión o represión del tartamudeo, de modo que las personas propensas al mismo cuando se excitan dejan de hacerlo en condiciones similares de excitación después de administrarles dosis adecuadas de ésteres del ácido benzílico o sus sales (halohidratos, fosfatos, sulfatos, acetatos, citratos y tartratos). Una dosis apropiada para adultos puede consistir en tabletas con 1 a 2 mg. de principio activo, hasta 2 a 10 mg. diarios en total.

En pacientes neuróticos, ha sido posible en todos los casos atenuar o suprimir síntomas neuróticos administrando dosis similares. Un hombre de negocios llevaba inválido más de un año a causa de neurosis con sensaciones de terror y cefalalgias somáticas. Tenía miedo de andar por la calle, de con-

27 F



256332

ducir su coche, de ir a su oficina, e incluso de participar
en actos sociales sencillas y corrientes. Después de tomar cada
día 2 o 3 tabletas que contenían, como principio activo, 1,5 mg.
de éster dietilaminoetilico del ácido bencílico, durante pocos
5 meses, pudo atender a sus asuntos habituales; pero en algunos
casos tuvo que tomar hasta 6 de esas tabletas al día.

Una paciente neurótica sufría mucho, y padecía ansiedad
asociada a terror de suicidio. Había ingresado en un hospital
por creerse que se trataba del comienzo de una enfermedad de
10 la mente. Después de una medicación similar, con tabletas que
contenían 1,5 mg. de éster dietilaminoetilico del ácido ben-
cílico en forma de su clorhidrato, hasta 6 diarias por vía
bucal, fue dada de alta como capaz de reanudar su trabajo a
las dos semanas. Enfermos neuróticos aquejados de trastornos
15 mentales similares han estado sometidos a una terapéutica aná-
loga por períodos de seis a ocho meses.

En ocasiones, cuando los síntomas parecían haber desa-
parecido, se ha ensayado suspender la medicación administrando
placebos. Pero en todos los casos examinados reaparecieron los
20 síntomas a los pocos días de cesar el tratamiento, y hubo que
reanudar la administración peroral de tabletas de ésteres dial-
quilaminoetilicos del ácido bencílico (o sus sales).

En pacientes casi psiquiátricos, los ésteres activos des-
critos del ácido bencílico muestran una acción sedante, y los
25 pacientes se encuentran menos tensos. Las alucinaciones que los
aquejan parecen dejarles en la mente una impresión menos inten-
sa. La dosis necesaria para obtener este efecto es sensiblemente
mayor en enfermos mentales que en personas normales. Para los
30 primeros sirven dosis diarias de 10 a 90 mg., pudiendo llegar
las dosis individuales hasta 15 mg. del éster de ácido bencílico



256332

o su sal.

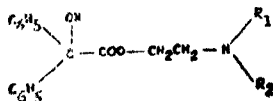
El efecto terapéutico de los ésteres dietilaminoetilicos del ácido bencílico puede describirse diciendo que parecen ele-
var el nivel a que empieza la irritación derivada de causas
psíquicas.

Como pueden introducirse en el procedimiento de esta patente diversos cambios y modificaciones, y se han descrito varias formas preferidas de realización del mismo, debe entenderse que constituyen parte de él los cambios y modificaciones comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para preparar compuestos tranquilizantes en dosis unidad, apropiados para el tratamiento de estados neuróticos, el cual comprende dispersar intimamente en un vehículo farmacéutico sólido, la cantidad de 0,1 a 15 mg. por dosis unidad, de un medicamento dotado de acción sobre el sistema nervioso central, elegido del grupo de compuestos químicos de la estructura representada por la fórmula siguiente



en la que R₁ y R₂ designan grupos metilo, etilo e isopropilo o sales ácidas de adición de los mismos, farmacológicamente aceptables.

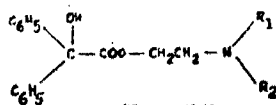
2.- Procedimiento para el tratamiento de estados neuróticos que comprende administrar en forma de dosis unitaria, un compuesto tranquilizante que contenga un excipiente o vehículo

27 FEB



256332

farmaceutico y de 0,1 a 15 mg. por dosis unidad de un medicamento dotado de acción sobre el sistema nervioso elegido del grupo de compuestos químicos de la estructura representada por la fórmula siguiente:



5 en la que R₁ y R₂ designan grupos, metilo, etilo, e isopropilo o sus sales ácidas de adición, farmacológicamente aceptables.

3.- Procedimiento para el tratamiento de estados neuróticos que comprende administrar en forma de dosis unitaria un compuesto tranquilizante que contiene un vehículo farmacéutico sólido y de 0,1 a 10 mg. por dosis unidad, de una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del éster dietilaminocéflico del ácido benéflico.

4.- Procedimiento para preparar compuestos tranquilizantes.

Esta memoria consta de veinticinco páginas, escritas por una sola cara.

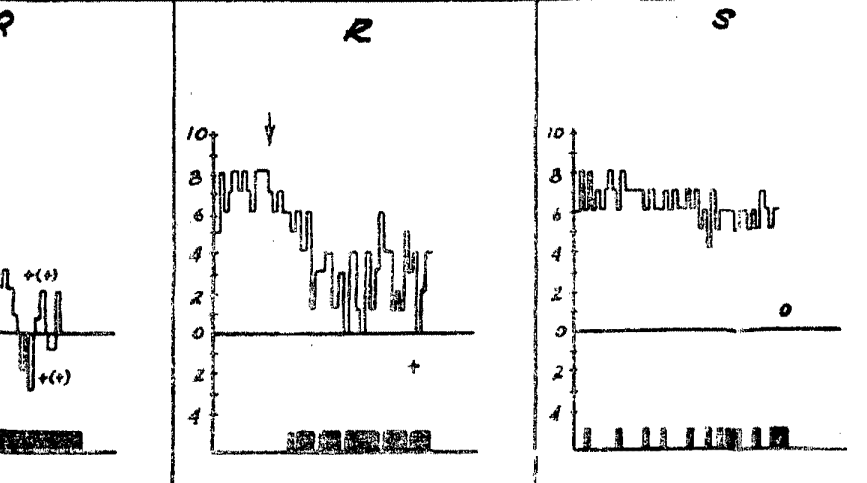
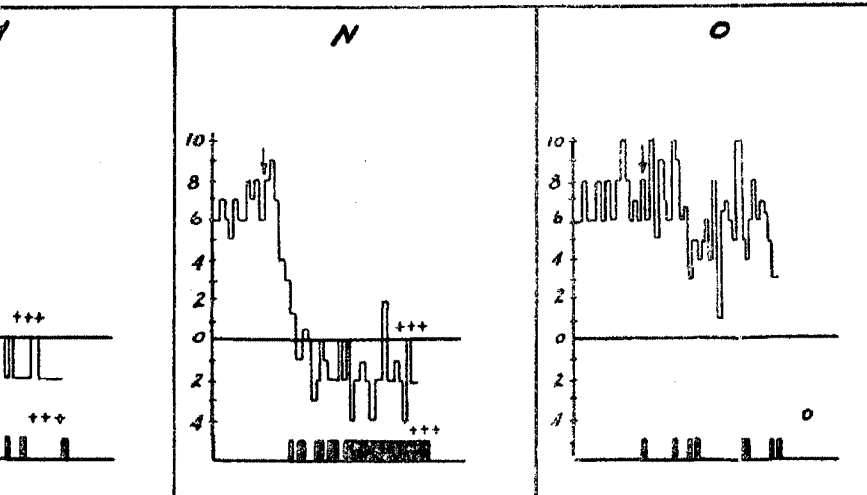
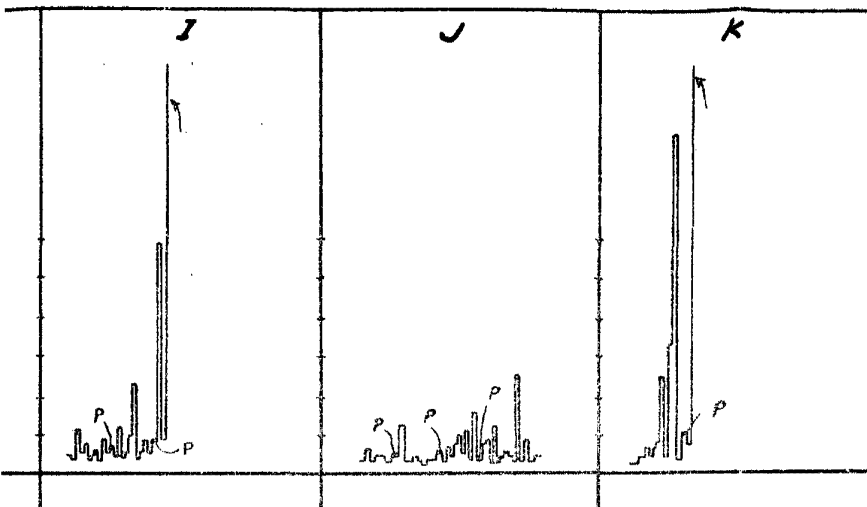
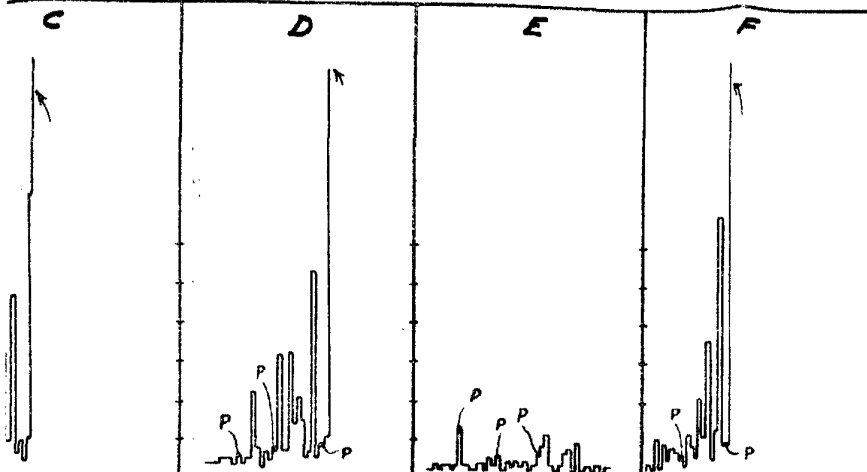
BARCELONA, 27 FEB 1960

[Handwritten signature]

7312



25030



P.A.
 JOSE M. SOLANA
 1973