

20 E



335897

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a una solicitud de patente de introducción por diez años, para España y sus Posesiones, por

UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENCIÓN DE SOLUCIONES ESTABLES ,  
ACUOSOS E INYECTABLES, CON ASOCIACIONES DE MONOFENIL+4-BU  
TIL-PIRAZOLIDINA.

Solicitante : D. Francisco BOEHME KRESSE

Nacionalidad: Española

Residencia : Madrid

Domicilio : Caños 2.

---



335897

5 Ya es sabido que se han empleado derivados de la fe-  
nilbutazona, y en particular, derivados del 2,difenil-4-  
butil-piradoliina, en la mayor parte de los casos bajo la  
forma de sales sódicas, llamadas corrientemente fenilbuta-  
zonas, para su uso como anestésicos, por ejemplo en artro-  
patías o reuma; también se conocen combinaciones de difenil-  
butazonas y especialmente el 3,5-dioxo-1,2-difenil-4-n-bu-  
tilpirazolidina en forma de sal sódica, con la dimetilami-  
nofenil-dimetilpirazolona, conocida bajo el nombre usual  
10 de "piramidón" para acoplar las características propias de  
las sustancias que alivian el dolor, con las propias de la  
difenilbutazona.

15 Estos productos farmacéuticos tienen, no obstante,  
considerables desventajas fisiológicas y efectos secunda-  
rios. En la busca de nuevas combinaciones para igual o pa-  
recido campo de aplicaciones, se comprobó que los derivados  
de la monofenilbutazona son más aptos para uso farmacéutico  
pero las monofenilbutazonas son mucho menos solubles, lo  
que impide el uso de estos derivados en soluciones inyec-  
20 tables y reduce también su empleo por vía oral debido a la  
mala absorción en el intestino, por influencia del jugo  
gástrico y por su inestabilidad.

25 Se ha podido comprobar que determinadas asociaciones  
que fisiológicamente son inofensivas, y fáciles de obtener  
se pueden emplear con éxito como solubilizantes de las mo-  
nofenilbutazonas, y especialmente del 3,5-dioxofenil-4-n-  
butilpiradolidina. La solubilidad de estas sustancias ac-  
tivas en el agua se eleva considerablemente adicionando pe-  
queñas proporciones de estos agentes solubilizantes, con  
30 lo que se obtienen productos muy estables y en especial, so-

20 ENE



335897

luciones inyectables estables.

35 Se ha descubierto, asimismo, que estas sustancias  
solubilizantes lo sin también de la dimetilaminofenildime-  
tilpirazolona, conocida también bajo el nombre de amidopi-  
rina, en combinación con las antes mencionadas monofenil-  
butazonas, y con magnífica acción farmacológica y sinérgi-  
ca influyendo como facilitantes de la solución. Como subs-  
tancias que facilitan la solución se emplea etilendiamina,  
dietanolamina, así como dimetiletanolamina (dimetilamino-  
40 etanol). En consecuencia, se refiere la invención al empleo  
de la etilendiamina y/o dietanolamina, y/o dimetiletanola-  
mina como solubilizantes para monofenilbutazonas, especial-  
mente para la 3,5-dioxo-1-fenil-4-n-butil-pirazolidina y/o  
aminopirina, para elaboración de soluciones inyectables  
45 acuosas y estables que, caso de ser preciso, podrían ser  
manejadas a pH neutro con ácidos terapéuticos tolerables,  
especialmente con ácido sulfosalicílico. Las soluciones ob-  
tenidas de esta manera tienen un pH de 9,5 aproximadamente  
o sea, dentro de la zona alcalina, y serán ajustadas con  
50 ácidos fisiológicamente tolerables, y preferentemente con  
ácidos como el sulfosalicílico a pH neutro.

Se aclara seguidamente el invento con unos ejemplos  
detallados:

EJEMPLO I

55 Se prepara una solución del 5 al 10% de monofenilbutazona  
disolviendo 100 mg de butazona en 1 ó 2 ml de agua desti-  
lada, respectivamente; primero no se disuelve la monofenil-  
butazona agitándola. Al añadir ahora 20 mg de hidrato de  
etilendiamina (0,025 ml) se disuelve la monofenilbutazona  
60 agitándola ligeramente en frío. La solución es estable y  
tras la correspondiente filtración, una solución al 5% ó  
al 10% puede inyectarse tras ser esterilizada. De manera



análoga se puede elaborar en cantidades mayores y puede emplearse en gotas por vía oral.

65

EJEMPLO II

70

Se mezclaron 100 mg de monofenilbutazona con 2 ml de agua sin que se disolviera la primera en la segunda. Añadiendo 0,025 mg de etilendiamina se obtuvo una solución clara, estable, que se mantuvo asimismo estable en la cámara frigorífica durante muchos meses. El pH de esta solución era de 9,4.

75

Para una mayor estabilización se ajustó con ácido sulfosalicílico a un pH 7,0. La solución neutra se mostró también estable a temperatura ambiente y, manteniéndola en cámara frigorífica, durante meses.

80

EJEMPLO III

Se preparó, según el ejemplo 2º, pero esta vez se añadieron 100 ml de monofenilbutazona, 2 ml de agua y 0,040 g. de dietanolamina; y en otra prueba similar, 0,040 gr de dimetiletanolamina. En ambos casos se obtuvo con y sin adición de ácido sulfosalicílico, una solución inyectable, clara y estable.

85

EJEMPLO IV

En varios ensayos se disolvieron 125, 100 y 75 mg de dimetilaminofenildimetilpirazolona con 100 mg de monofenilbutazona y las cantidades arriba citadas de dietanolamina, etilendiamina y dimetiletanolamina, cada vez, en 2 ml de agua y con ácido sulfosalicílico ajustado a un valor de pH 7.0.

90

Todas las soluciones se mantienen claras tanto al ser calentadas como al ser almacenadas en cámaras frigoríficas o a temperatura ambiente. La acción terapéutica fue siempre la misma en todos los casos.



95 La soluciones elaboradas de acuerdo con la invención  
poséen buenos efectos antirreumáticos y analgésicos en el  
cuerpo humano y pueden administrarse en forma subcutánea,  
intramuscular o endovenosa, sin causar ningún síntoma de  
irritación. Cuando se emplean por vía oral, éstos produc-  
tos, se demuestra que la solución acuosa es sumamente es-  
table en contacto con el jugo gástrico y se absorbe casi  
100 en su totalidad en el intestino.

- - -

105 NOTA - Descrito suficientemente lo que antecede sólo resta  
señalar que lo que se declara propio y no practicado en  
España, del solicitante, es lo contenido en las siguientes:

#### REIVINDICACIONES

110 1 - Un procedimiento para obtención de soluciones  
estables, acuosas e inyectables, con asociaciones de mono-  
fenil+4-butil-pirazolidina, caracterizado porque se una  
la etilendiamina y/o dietanolamina y/o dimetiletanolamina  
como agente para facilitar la solución acuosa de monofe-  
nilbutazona.

115 2 - Un procedimiento, según reivindicación 1ª ca-  
racterizado porque se utiliza especialmente la 3,5-dioxo-  
-1-fenil-4-n-butilpirazolidina y/o aminopirina, para la  
elaboración de soluciones inyectables, acuosas y estables.

120 3 - Un procedimiento, según reivindicaciones 1 y  
2 caracterizado porque dichas soluciones, en caso de ser  
preciso, son ajustables a pH neutro con ácidos terapéuti-  
camente tolerables, especialmente el ácido sulfosalicílico.

335897

20



4 - UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENCION DE SOLUCIONES ESTABLES, ACUOSAS E INYECTABLES, CON ASOCIACIONES DE MONOFENIL+4-BUTIL-PIRAZOLIDINA.

-----

125

Todo según se describe en esta memoria que consta de seis hojas foliadas y escritas por una cara con ciento veintisiete líneas.

Madrid 20 enero 1967

p.a.