

P.- 36.003

U.S. Serial #  
617058 (IR 2094)

340 148

**Memoria descriptiva**

5 ENE. 1969



para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por **20 años**

a nombre de **COLGATE-PALMOLIVE COMPANY**

entidad / de nacionalidad **norteamericana**

con domicilio en **300 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América**

por: **"UN METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION ANALGESICA QUE CONTIENE ALCOHILAMIDA"** (Clase Internacional A61k 007c).

7.11.69

- 1 -

**POOR  
QUALITY**



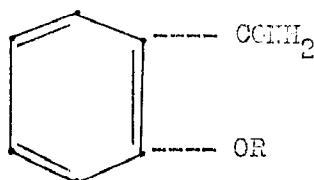
La presente invención se refiere a medios para aliviar el dolor y más particularmente a un método y a fórmulas para introducir alcoxibenzamidas dentro del sistema circulatorio sistémico general. También está incluido dentro del alcance del invento el método de hacer las composiciones que contienen alcoxibenzamidas.

El método convencional de introducir sustancias analgésicas dentro del sistema circulatorio general es por ingestión oral y por el tracto gastro-intestinal. Sin embargo, como se ha explicado en *Pharmacology in Medicine*, por Drill, 3ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, Nueva York (J.S. DiPalma, Editor), págs. 297-298, los salicilatos y derivados de los mismos están sujetos a una alteración química en el hígado. La alteración química de la molécula de alcoxibenzamida reduce la potencia de la droga. Por otro lado, la escasa solubilidad de las alcoxibenzamidas en los fluidos comunes para inyección (es decir, salinas normales, dextrosa para inyección y similares) prohíbe el uso para los seres humanos, de alcoxibenzamidas en una forma inyectable que no sea una suspensión diluída, con algún grado de seguridad o confianza. Por lo tanto, no se han llevado a cabo con seres humanos experimentos concernientes con el uso parenteral de alcoxibenzamidas, tales como la orto-etoxibenzamida, para determinar su actividad analgésica. Se ha descubierto ahora que las alcoxibenzamidas pueden ser introducidas dentro del sistema circulatorio general a través de las membranas mucosas cuando la membrana está contigua a un abastecimiento grande de sangre para proveer una ruta de administración comparable con la ruta parenteral de administración. Por lo tanto, por ejemplo,



5 en el artículo titulado "Investigaciones sobre la o-Etoxi-  
benzamida (Etosalicil) un Nuevo Derivado Salicílico" por  
F. Ducco, S. de Vercelli y R. Strobbia, publicado en  
"Gazetta Médica Italiana", 114 No. 5, (1955) págs. 93-99,  
se reportó que la dosis oral efectiva de o-etoxibenzamida  
para aliviar el dolor del reumatismo articular agudo, ar-  
tritis, etc., estaba en el margen de 1 a 4 gramos. Se ha  
mostrado que cuando en contacto con una membrana mucosa,  
(tal como la de la cavidad oral, en la forma de una table-  
10 ta sublingual) la dosis analgésica efectiva está en el mar-  
gen de 50 a 200 miligramos, es decir, en el margen de 0,71  
a un máximo de 4 miligramos por kilogramo. Por lo tanto la  
eficacia de la o-etoxibenzamida es aumentada 20 veces  
(1000/50=20). Aún más, en un estudio de toxicidad sublin-  
15 gual de una duración de 3 meses, se obtuvieron datos que  
tendían a establecer que el método de la mucosa para la ad-  
ministración de alcoobenzamidas impide la posibilidad de  
una dosis excesiva.

20 Todos los expertos en la Técnica saben que las  
alcoobenzamidas pueden ser representadas por la siguiente  
fórmula:

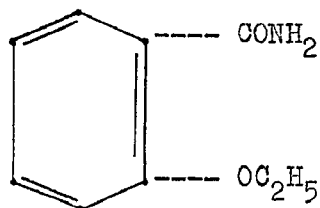


30 en donde R es un grupo de alquilo que en la presente in-  
vención tendrá preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono.



Representativa, y al presente la alxibenzamida más fácil de obtener, es la orto-etoxibenzamida (o-etoxibenzamida u OEB) representada por la fórmula:

5



10

Por consiguiente, la OEB ha sido escogida como la representante de las alcoxibenzamidas ya que está disponible comercialmente y es representativa de la clase descrita en lo que antecede.

15

Las presentes formulaciones de alcoxibenzamidas y el método para introducirlas dentro de la circulación general, tienen un número de ventajas sobre los métodos y fórmulas o formulaciones conocidos anteriormente. Estas ventajas están enumeradas como sigue:

20

1.- Rápido comienzo de la actividad de la droga, con la dosis mínima.

2.- Reducción de los efectos secundarios.

25

3.- Una acción más potente de la droga ya que no es alterada químicamente por el hígado antes de su llegada al sitio de acción.

30

4.- Se requiere una dosis más pequeña debido a que la absorción a través de la mucosa es rápida y completa en contraste con la absorción gastro-intestinal en la cual solamente alrededor del 50% de la droga es ab-



5  
10  
15  
20  
25  
30

serbida en seis horas (C. Davidson, J. Wangerler y P.H. Smith. J. Phar. Exp. Therap., 136, págs. 225-231, 1962).

5.- La droga puede ser administrada en cualquier momento y no se requiere nada especial como agua.

6.- La acción analgésica de la droga es mucho mayor que la de los salicilatos y drogas como la fenacetina y no produce irritación gastro-intestinal.

7.- La actividad experimental analgésica de la droga es comparable con ciertos narcóticos por ejemplo, la codeína, pero no es un narcótico y no posee los efectos secundarios tóxicos de los narcóticos.

8.- Con la administración a través del contacto con una membrana mucosa la droga es especialmente beneficiosa para aliviar el dolor y en particular el dolor de origen muscular del esqueleto.

9.- La droga puede ser administrada a pacientes que no pueden tomar analgésicos.

Las membranas mucosas más fácilmente accesibles contiguas a abastecimientos grandes de sangre son las membranas mucosas de la cavidad oral o bucal y la de la cavidad nasal. Por lo tanto, el presente método de, y fórmulas para la, administración de alcoxibenzamidas provee la introducción de la alcoxibenzamida directamente dentro de la circulación arterial sin necesidad de utilizar el tracto gastro-intestinal superior, la vía intravenosa u



5 otras rutas de administración parenteral. Una ventaja del presente método es que se evita el paso de la droga a través del hígado antes de la llegada de la misma al sitio de acción. La degradación de la droga ocurre fácilmente en este sitio, es decir en el hígado, y por lo tanto resulta en una reducción de las moléculas activas disponibles. El presente método de hacer contacto con una membrana mucosa contigua al sistema circulatorio general asegura una mayor absorción de la molécula intacta de la droga dentro de la red arterial vascular y por lo tanto una mayor conservación de las moléculas intactas de la droga para ser suministradas a sitios dentro del sistema nervioso central, resultando que se induce la analgesia. Para la introducción dentro del sistema circulatorio general a través de una membrana mucosa nasal contigua al mismo, debe ser usada ya sea una solución de la alcoxibenzamida apropiada para ser usada con un rociador o con una formulación de aerosol. Para la introducción a través de la mucosa oral, dentro del sistema circulatorio general, se puede usar una tableta sublingual o un trocisco.

10 En general, el método de hacer las composiciones analgésicas descritas comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de alcoxibenzamida con un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 80 mallas con un vehículo no tóxico compatible, destinado a proporcionar una absorción rápida y sustancialmente completa de la alcoxibenzamida cuando se halla en contacto con una membrana mucosa contigua al sistema circulatorio general y transformar dicha mezcla en una solución de nebulizador, una mezcla de aerosol, una tableta sublingual o un supositorio.



La cantidad eficaz de alcoxibenzamida se selecciona del margen de 0,01 a 99% en peso de la composición terapéutica y debe integrarse adecuadamente con la forma definitiva de la composición final para dar una dosis efectiva en el margen de 0,71 a 4 mg por kilogramo de peso del cuerpo. El vehículo no tóxico debe ser compatible, es decir, no debe tener interacción química con la alcoxibenzamida para reducir su actividad, y debe ser eficaz para obtener un producto con la forma física estable deseada, por ejemplo, con propiedades físicas que permitan su transporte y su uso sin daño para la composición, la alcoxibenzamida preferida, es decir, la orto-etoxibenzamida, se vende comercialmente en forma de polvos que tienen diferentes densidades y tamaños de partícula, aunque pueden utilizarse todos los polvos para mezclarlos con los vehículos compatibles empleados para formar soluciones de nebulizador y mezclas de aerosoles debido a que se disuelven primero en una mezcla de etanol y propilenglicol, los polvos comerciales no son adecuados para su preparación en forma de tabletas sublinguales. Más en particular, la orto-etoxibenzamida con una densidad de aproximadamente  $1,28 \pm 0,10$  debe ser tamizada para obtener un material en el que todas las partículas son de menos de 80 mallas, con aproximadamente un 90% de menos de 100 mallas. El tamaño mínimo de partícula deberá ser bastante grande para que las partículas estén sustancialmente libres de carga estática, reduciendo así al mínimo la formación de grumos en todas las formulaciones. Las partículas de orto-etoxibenzamida que tengan el tamaño descrito pueden ser fácilmente absorbidas desde tabletas sublinguales mantenidas en contacto con la



membrana mucosa contigua al sistema circulatorio general. El tamaño de partícula y la densidad precedentes se prefieren también para la formación de mezclas de aerosol y soluciones de nebulizador, porque la orto-etoxibenzamida se disuelve más fácilmente debido al pequeño tamaño de partícula y a la ausencia de la carga estática, reduciendo así el tiempo de tratamiento.

Las fórmulas para la introducción de la alcoxibenzamida por medio de cualquiera de los métodos anteriores, están ilustradas por las fórmulas de o-etoxibenzamida expuestas en la Tabla I.



TABLA I

FORMULA NO.	I Por ciento por peso	II Por ciento por peso	III Por ciento por peso
5			
O-etoxibenzamida	2,0	0,5	71,7
Etanol absoluto	18,0	10,3	-
Propileno glicol	-	31,4	-
Dicloromonofluoro- metano	68,0	-	-
10			
Diclorodifluoro- metano	12,0	-	-
Agua desionizada	-	57,8	-
Microalmidón	-	-	8,0
Urea	-	-	5,0
Estearato de Magnesio	-	-	0,5
15			
Ciclamato de sodio	-	-	8,0
S acarina de sodio	-	-	0,3
Sabores	-	-	6,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0
20			
I - Aerosol (tipo de hidrocarburo fluorado)			
II - Aerosol (Tipo de rociador)			
III - Tabletas sublinguales			
25			
30			



15

5

La composición del ejemplo I se prepara disolviendo el polvo de orto-etoxibenzamida de -80 mallas con una densidad de 1,28 en etanol absoluto con agitación a aproximadamente 25°C, cargando la solución en un recipiente de aerosol adecuado, cerrando el recipiente con una válvula adecuada e introduciendo un propulsor licuado a través de la válvula, al tiempo que se agita el contenido del recipiente.

10

La composición del ejemplo II se prepara disolviendo el polvo de orto-etoxibenzamida de -80 mallas y 1,28 de densidad en la mezcla disolvente de etanol-propilenglicol con agitación a una temperatura de aproximadamente 25°C, y añadiendo luego lentamente agua a la solución con agitación para hacer la solución acuosa resultante de nebulizador.

15

20

La composición del ejemplo III se prepara utilizando materiales todos nominalmente de -100 mallas. Se prepara una primera mezcla (A) utilizando un mezclador de envolvente gemela por la adición escalonada de orto-etoxibenzamida a una mezcla de estearato de magnesio, sacarina de sodio, sabor enmascarador y almidón, habiéndose preparado dicha mezcla añadiendo los ingredientes en el orden mencionado. Se prepara una segunda mezcla (B) utilizando un mezclador de envolvente gemela añadiendo urea y ciclamato de sodio a los sabores restantes. Después se mezcla la mezcla A con la mezcla B en el mezclador de envolvente gemela añadiendo la mezcla A por incrementos.

25

30

El procedimiento anterior es necesario para obtener un producto en el que se enmascare eficazmente el gusto agrio y amargo de la orto-etoxibenzamida, es decir, combinando



un sabor del tipo de regaliz con la ayuda antes de la adición de los restantes materiales saporíferos. La composición resultante en forma de partículas es alimentada a una prensa de tabletas utilizando un alimentador de flujo forzado, y se formaron tabletas de 140 mg a una presión en el margen de 1,5 a 3 kg/cm<sup>2</sup>. Las tabletas tenían un diámetro de aproximadamente 0,625 cm y un espesor de aproximadamente 0,39 cm y se desintegraban en la boca en unos 10-60 segundos, por ejemplo, 20 segundos.

Se ha mostrado que la orto-etoxibenzamida, cuando es dada a los animales por medio de la inhalación de aerosol, es también capaz de inducir una analgesia sedante a un nivel más alto que el producido por la vía gastrointestinal y por lo menos igual que el producido por administración parenteral.

La dosis máxima posible de orto-etoxibenzamida cuando se administra por la vía de inhalación de aerosol es determinada encerrando a un animal de ensayo en una cámara. La dosis máxima posible es calculada de la siguiente relación en la que

- C = concentración de la droga en el material rociado dentro de la cámara
- D<sub>AeI</sub> = Dosis de inhalación de aerosol en miligramos por kilogramo,
- R<sub>v</sub> = Volúmen de respiración en milímetros por minuto, para un ratón, 20 ml/min.,
- T = Tiempo de exposición,
- V<sub>e</sub> = Volúmen de la cámara de exposición
- F<sub>w</sub> = Kilogramos de peso del cuerpo
- V = Cantidad de material rociado dentro de



la cámara.

Entonces la dosis de inhalación de aerosol en miligramos por kilogramos es

5

$$D_{AcI} = \frac{R_v.T.C.V.}{V_e} K_w$$

10

Por lo tanto la dosis en una solución al 10% de glicol de propileno para proveer protección en el 50% de los ratones sometidos al ensayo de contorsión con fenilquinona por las tres vías es dada en la siguiente comparación:

Vía	mg/kg.
Oral-gastro-intestinal	6,2
Intra-peritoneal	3,2
15 Aerosol (por el método de la cámara)	4,2 máximo posible <sup>≠</sup>

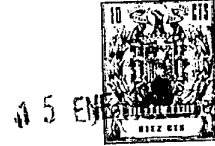
20

≠ Los expertos en la técnica comprenden fácilmente que no toda la droga rociada dentro de la cámara de exposición es inhalada por el animal en cuestión. Sin embargo, el valor dado está basado sobre la cantidad total de material rociado dentro de la cámara.

25

El problema de proveer un rociado de aerosol para la inhalación de orto-etoxibenzamida implica el encontrar un disolvente para esta droga. La solubilidad de la orto-etoxibenzamida en tres disolventes está expuesta en la siguiente tabla:

30



<u>Disolvente</u>	<u>Concentración máxima</u>
Agua (fría)	0,05%
Agua (caliente, a alrededor de 31°C)	0,10%
Etanol (caliente)	5,00%
Glicol de propileno (caliente)	2,00%

5

10

15

Es evidente que el etanol caliente es el mejor disolvente. Por otro lado, una nebulizadora conteniendo más de alrededor de 10% de etanol en peso produce en la boca una reacción muy desagradable que puede desequilibrar la eficacia de la vía de inhalación. El disolvente para la orto-etoxibenzonaida, además de ser un disolvente para una droga, debe poseer estas otras características: (1) debe ser un disolvente para los lípidos y materiales no polares; (2) no debe ser tóxico; y (3) debe ser bien tolerado por el organismo.

Tabla II

20

Inhalación de adrosal a baja presión (nebulizador o nebulizador) método de ensayo: Reflejo de contorsión inducido por la fenilquinona.

Número de animales (en cada ensayo): 3

Fenilquinona (FQ) - 0,25 ml de solución al 0,014%.

25

Composición: 0,5% de orto-etoxibenzonaida, 10,3% de etanol al 95%, 31,4% de polipropilenglicol y 57,8% de agua.

30

M 5 ENF



Ensayo 1

	TIEMPO Minutos después de administrada la FQ	OEB	<u>Contracción</u>	<u>Extensión</u>
		<u>Administrada</u>		
5	10	-	344	844
	30	20 mg/kg como sol. 0,8%	8	8
	40-60		2	2

Ensayo 2

10	20	-	8	8
	30	10 mg/kg como sol. 0,4%	-	-
	40-60		3	3

Ensayo 3

15	10	-	8	8
	30	20 mg/kg como sol. 0,8%	8	8
	40-60		2	2

Ensayo 4

20	10	-	8	8
	30	10 mg/kg como sol. 0,4%	8	8
	40-60		3	3

Ensayo 5

25	10	1 -	8	8
	30	1 mg/kg como sol. 0,04%	8	8
	40-60		5	5



Ensayo 6

TIEMPO Minutos después de administrada la FQ	OEB Administrada	Contracción	Extensión
10	-	6	8
30	1 mg/kg como sol. 0,04%	6	8
40-60		6	6

5

10

+ Una descripción detallada de este método es dada en  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95 729. (1957)  
E. Siegmund et otros.

++ Número de animales de ensayo que reaccionan en la for-  
ma indicada.

" mg/kg. como es habitual es miligramos de OEB por kilo-  
gramo de peso del cuerpo del animal.

15

Reflejos con una Plancha Caliente

Este reflejo es una extensión de la respuesta  
de retirada del músculo flexor, es decir, si se produce  
un estímulo doloroso en el animal, éste trata de escapar.  
El estímulo empleado es térmico. Este procedimiento nor-  
malizado fué ideado por Woolfe y MacDonald y reportado en  
la publicación J. Pharmacol. Exp. Therap. 80. 300. (1944)  
en un artículo titulado "La evaluación de la Acción Anal-  
gésica del Hidrocloruro de Petidina (Demerol)".

20

25

Se hicieron pruebas con ortoetoxibenzamida sumi-  
nistrada por cuatro fabricantes. La OEB fué administrada  
por la vía de inhalación de aerosol a baja presión (rocia-  
dor) utilizando una composición que contenía 10% de orto-  
etoxibenzamida y 90% de propilenglicol con los resultados  
que se indican mas adelante. Los ratones de ensayo fueron

30



expuestos durante cinco minutos empleando una solución al 0,4% ó al 0,8% como se indica.

TABLA III

5

O.E.B mg/kg como sol. al 0,8%	Ensayo No.	Tiempo Promedio de Reflejo en Segundos para 10 animales				
		Muestra de O.E.B. No.				
		Control	1	2	3	4
20	1	2,4	3,7	4,1	3,9	3,5
20	3	2,4	3,7	4,1	3,9	3,6
2	5	2,8	3,3	3,6	3,6	3,6
10	2	2,5	3,6	4,2	3,5	3,6
10	4	2,5	3,6	4,2	3,5	3,6
1	6	2,5	3,6	3,6	3,7	3,5

10

15

Actividad Motora Espontánea

La actividad motora espontánea fué determinada en los ratones empleando el Registrador de Actividad de Woodward. El instrumento Registrador de Woodward consiste en tres unidades circulares separadas teniendo cada una un diámetro de 300 mm. y una cubierta o caja circular con un diámetro de 140 mm. la cual contiene una célula fotoeléctrica y seis lumbreras. La actividad motora espontánea es registrada como una función del número de veces que el rayo de luz procedente de cada una de las lumbreras es interrumpido colocando tres ratones en cada unidad durante no más de 60 minutos y registrando el número de veces que los rayos de luz fueron interrumpidos durante un período de quince minutos comenzando 15 minutos después de la ad-

20

25

30



ministración de la droga y sesenta minutos después. Los resultados son presentados en la Tabla IV.

TABLE IV

Caja No.	O.A.D. No./IA	Vía	15 min. des pués de la administración		60 min. después de la administración	
			Reuento periódico de período de 15 mins.	Reuento promedio	Reuento periódico de período de 15 mins.	Reuento promedio
1	Control	-	1006	555	630	279
2	20	I.P.	562	187	156	52
3	20	I.P.	555	185	438	148
1	Control	-	1003	361	1675	558
2	10	I.P.	304	128	1323	441
3	10	I.P.	1036	346	1410	470
1	Control	-	1300	433	903	301
2	1	I.P.	1526	509	1296	432
3	1	I.P.	1745	582	1574	588
1	Control	-	1301	434	1239	413
2	1	IA <sup>++</sup>	1713 <sup>++</sup>	571	1536	512
3	1	IA	1988 <sup>++</sup>	663	1356	452
1	Control	-	1504	501	1245	415
2	20 como sol. al 0,6%	IA	1481 <sup>++</sup>	494	1449	483
3		IA	1072 <sup>++</sup>	624	1829	610
1	Control	-	1326	442	1407	469
2	10 como sol. al 0,4%	IA	1407	469	1532	511
3		IA	1502 <sup>++</sup>	501	1323	442

1 Interpretar como control (aplicando un contador) utilizando una  
 4 Inyección de aerosol consistente en 10, en caso de orto-tercilito y 50, en caso de propileno-licol.  
 ++ Se conoce que a niveles de dosis bajas ciertas drogas de las drogas del sistema nervioso central, es decir, fenobarbital, no producen depresión, sino excitación. La excitación producida por la administración de aerosol (un nivel bajo de dosis de 10 a 100 mg) en el sistema de administración es similar a la producida por el fenobarbital en dosis bajas.

5	Caja N <sup>o</sup>	O.E.B. mg/kg	Vía	15 min. después de la administración	
				Recuento durante el periodo de 15 mins.	Recuento promedio
	1	Control	-	1666	555
	2	20	I.P.	562	187
	3	20	I.P.	555	185
10	1	Control	-	1083	361
	2	10	I.P.	384	128
	3	10	I.P.	1038	346
15	1	Control	-	1300	433
	2	1	I.P.	1526	509
	3	1	I.P.	1745	582
20	1	Control	-	1301	434
	2	1	IA <sup>+</sup>	1713 <sup>++</sup>	571
	3	1	IA	1988 <sup>++</sup>	663
25	1	Control	-	1504	501
	2	20 como sol. al 0,8%	IA	1481 <sup>++</sup>	494
	3		IA	1672 <sup>++</sup>	562
30	1	Control	-	1326	442
	2	10 como sol. al 0,4%	IA	1407	469
	3		IA	1502 <sup>++</sup>	501

<sup>+</sup> Intraperitoneal  
<sup>+</sup> Inhalación de aerosol (empleando un rociador) utilizando una composición consistente en 10% en peso de orto-etoxibenzamida y 90%  
<sup>++</sup> Es conocido que a niveles de dosis bajas ciertas drogas de las que no producen depresión, sino excitación. La excitación producida por de dosis debido a la absorción incompleta desde la cámara de administración en dosis bajas.

POOR  
QUALITY

TABLA IV

la	60 min. después de la administración	
Recuento promedio	Recuento durante el período de 15 mins.	Recuento promedio
555	638	279
187	156	52
185	438	146
361	1675	558
128	1323	441
346	1410	470
433	903	301
509	1296	432
582	1674	588
434	1239	413
571	1536	512
663	1356	452
501	1245	415
494	1449	483
624	1829	610
442	1407	469
469	1532	511
501	1328	442

ador) utilizando una  
 orto-etoxibenzamida y 90% en peso de propilenglicol.  
 ciertas drogas depresoras del sistema nervioso central, es decir, fenobarbital,  
 la excitación producida por la administración de aerosol (un nivel bajo  
 desde la cámara de administración) es análoga a la producida por el fenobarbital

POOR  
 QUALITY



15 EN

Reflejo de contracción o espasmo de la piel

El reflejo de contracción de la piel en los con-

jos está basado esencialmente en el principio de que la res-

puesta latente de la piel a contraerse cuando se le aplica

5 un estímulo eléctrico es una función del umbral de sensi-

bilidad del animal. El estímulo es impartido a través de

electrodos de platino bipolares espaciados a un centímetro

uno del otro en la piel dorsal del animal. La fuente de po-

tencia es un "Estimulador de Onda cuadrada Thomas" el cual

10 suministra impulso de cada cuadrada de corriente continua

a 120 ciclos por segundo, con un retardo de impulso de 0,3

mseg. Cada animal es preparado afeitando perfectamente el

pelo del area dorso-lumbar con maquinilla eléctrica. Cua-

tro sitios concéntricos con un diámetro de un centímetro

15 son marcadas con tinte indeleble; dos en cada lado del me-

dio. El tiempo de respuesta es registrado por el observa-

dor empleando un reloj marcador o cronómetro. La alcoxiben-

zamida, en este caso ortoetoxibenzamida, fué administrada

poniendo una máscara sobre la cara del conejo, introduciendo

20 la OEB dentro de la máscara con un rociador, y dejando

que el conejo inhale la droga por un período de 5 minutos.

La dosis asignada es una aproximación. Los resultados son

dados en la Tabla V.

5

10

15

20

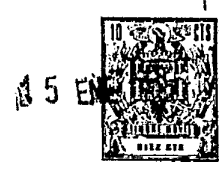


TABLA V

<u>Sitio del Electrodo No.</u>			1	2	3	4	
<u>OEB</u>	<u>Voltios</u>	<u>Minutos después</u>	<u>Tiempo de respuesta en segundos</u>				
<u>mg/kg</u>		<u>Administración</u>					
5	Control	3	-	1,8	2,0	1,8	2,0
	20	3	5	2,8	2,8	2,6	2,4
			20	3,0	2,4	2,4	2,6
			40	2,8	3,0	2,8	2,8
			60	2,0	2,0	1,8	2,0
10	Control	4	-	1,2	1,0	1,0	1,0
	20	4	5	1,8	1,8	1,6	1,8
			20	2,0	1,8	2,2	1,8
			40	2,0	1,8	1,6	1,8
			60	1,2	1,4	1,2	1,0
15	Control	5	-	0,8	0,6	0,8	0,6
	20	5	5	1,4	1,4	1,0	1,2
			20	1,6	1,4	1,6	1,4
			40	1,0	1,2	1,2	1,2
			60	0,8	0,6	0,8	0,8
20	Control	6	-	0,6	0,4	0,2	0,2
	20	6	5	0,8	0,6	0,8	0,8
			20	1,0	0,8	0,8	0,6
			40	0,8	0,6	0,8	0,8
			60	0,6	0,4	0,6	0,4
25	Control	7	-	0,2	0,2	0,2	0,2
	20	7	5	0,2	0,4	0,2	0,4
			20	0,2	0,4	0,2	0,4
			40	0,2	0,4	0,4	0,4
			60	0,2	0,2	0,2	0,2
30							



15

TABLA V (Cont.)

Sitio del Electrodo No.		1	2	3	4		
<u>OEB</u>	<u>Voltios</u>	<u>Minutos después</u>		<u>Tiempo de respuesta en segundos</u>			
<u>mg/lcg</u>		<u>Administración</u>					
5	Control	3	-	2,0	2,0	1,8	1,8
	10	3	10	2,0	1,8	2,2	2,2
			20	3,6	3,4	3,0	3,0
			40	1,8	2,0	1,8	1,6
10	Control	4	-	1,2	1,0	1,0	1,0
	10	4	10	2,0	1,8	2,2	2,2
			20	1,8	1,6	1,6	1,8
			40	1,0	1,2	1,0	1,2
15	Control	5	-	0,8	0,6	0,6	0,6
	10	5	10	1,6	1,8	1,6	1,6
			20	1,0	1,0	1,2	1,0
			40	0,8	0,6	0,6	0,8
20	Control	6	-	0,4	0,2	0,4	0,2
	10	6	10	1,2	1,4	1,2	1,2
			20	0,6	0,8	0,6	0,8
			40	0,2	0,4	0,2	0,2
25	Control	7	-	0,2	0,2	0,2	0,2
	10	7	10	0,4	0,6	0,6	0,4
			20	0,2	0,4	0,4	0,2
			40	0,2	0,2	0,2	0,2

30

10.1.69



Inhalación de Aerosol a alta presión

5 En el método de administrar alcoxibenzamidas por inhalación de aerosol a alta Presión (alta presión en relación con la presión de un rociador) se utiliza un agente propulsor o varios agentes propulsores. El propulsor o propulsores y el disolvente o los disolventes son preferiblemente solubles mutuamente. El propulsor (o propulsores) no debe ser tóxico, debe evaporarse tan rápidamente que produzca una pulverización relativamente seca con el resultado de que solamente material seco, es decir, sustancialmente sólo la alcoxibenzamida llegue a los sitios de transporte, es decir a las membranas mucosas de la boca y nariz.

15 El propulsor (o propulsores) son preferiblemente hidrocarburos halogenados licuados, normalmente gaseosos y de bajo peso molecular, tales como el etano, metano halogenados y/o mezclas de los mismos. Los hidrocarburos halogenados conocidos en la técnica como "Freones" y "Genetro-nes" y similares han sido encontrados particularmente apropiados. Ejemplos específicos de tales propulsores son el diclorodifluorometano (Freon 12), dicloro-tetrafluoroetano (Freon 114), tricloloromonofluorometano (Freon 11), cloruro de trifluoroetilo y monoclorodifluorometano (Freon 22). En general cualquier propulsor de hidrocarburo fluorado o combinación de propulsores de hidrocarburo fluorado o gas comprimido, por ejemplo, óxido nitroso, dióxido de carbono, compatibles con un sistema codisolvente apropiado, y aprobados para aplicación en alimentos y/o drogas, pueden ser usados. Además de las características de propulsor y disolvente dadas aquí, la solución del propul-

15



sol-disolvente particular debe estar de acuerdo con el tipo de envase y con la presión de vapor particular que se desea.

5

Las siguientes composiciones son ilustrativas de los varios disolventes y composiciones de propulsores que han sido probados.



TABLE VI

Elemento No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<u>Componente</u>										
o-clorobenzamida, % peso	2,0	2,0	2,0	2,0	1,6	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Glicol de Propileno, % peso	-	9,0	10,0	10,0	9,2	9,0	-	8,0	-	-
Alcohol absoluto, % peso	10,0	9,0	-	10,0	9,2	9,0	-	-	10,0	10,0
Disolvente Propulsor A, % peso	40,0	40,0	40,0	35,0	40,0	55,0	80,0	50,0	60,0	50,0
Disolvente Propulsor B, % peso	40,0	40,0	40,0	35,0	40,0	5,0	10,0	10,0	10,0	10,0
<u>Compon. No.</u>										
Disolvente Propulsor C, % peso	-	-	-	-	-	8,0	8,0	10,0	10,0	-

El Disolvente Propulsor A es trichloroetanol. El disolvente Propulsor B es diclorodifluoroetano. El Disolvente Propulsor C es cloruro de triafluoroetileno. Los líquidos 1 y 2 tienen una tendencia a cristalizar pero ésta es muy ligera. La muestra número 4 tiende a separarse en dos capas distintas.





TABLA VI

	5	6	7	8	9	10
2,0	1,6	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
10,0	9,2	9,0	-	8,0	-	-
18,0	9,2	9,0	-	-	18,0	18,0
35,0	40,0	66,0	80,0	68,0	60,0	68,0
35,0	40,0	6,0	10,0	12,0	10,0	12,0
-	-	8,0	8,0	10,0	10,0	-

orometano.

metano.

luorobutilo

istalizar pero ésta es muy ligera.

s capas distintas.

**POOR  
QUALITY**



Sin embargo, es dispersada fácilmente agitándola y sirve si se agita antes de usarse.

La muestra número 5 es satisfactoria aunque un poco turbia.

5 La muestra número 6 es satisfactoria.

Las muestras números 7 y 8 son satisfactorias a pesar de que ambas tienen tendencia a separarse en dos capas, puesto que ambas son rápidamente dispersadas por agitación.

10 Las muestras números 9 y 10 son satisfactorias.

Las composiciones de aerosol de las muestras 1 a 10 fueron distribuidas a través de válvulas dosificadoras Emson LI-20 PFG, que descargaban alrededor de 50 miligramos de la composición de aerosol cada vez que se activaban. Las dosis calculadas para las cuatro combinaciones más satisfactorias de ingredientes son las que siguen:

15

<u>Muestra no.</u>	<u>Dosis por actuación. mg.</u>
5	1,14
6	1,44
9	1,20
10	1,16

20

La concentración de la droga está limitada por la concentración que puede ser distribuida a través de una válvula específica y por su solubilidad en el sistema propulsor-disolvente. Por ejemplo, para la descarga a través de las válvulas Emson LI-20 PFG, la concentración límite para la orto-etoxibenzamida es de alrededor del 2%. Suspensiones de altribenzamida en exceso del 2%, siendo

25

30



el resto propulsor o propulsor-disolvente pueden ser usadas empleando otros sistemas de válvula.

5 De lo anterior es evidente que la composición de aerosol puede comprender alrededor del 2% por peso de orto-etoxibenzamida, 70 a 98% por peso de propulsor-disolvente y el resto de disolvente auxiliar o co-disolvente para hacer 100%.

10 La evaluación farmacológica ha demostrado que la ortoetoxibenzamida suministrada por inhalación de aerosol a ratones protegerá a los mismos adecuadamente contra las contorsiones debidas a la inyección intraperitoneal de para-fenilquinona y también elevará significativamente el umbral de tiempo de tolerancia térmica de la piel. Cuando se compara con dosis de la droga en las cuales se ha empleado un sistema propulsor sin "Freon", se  
15 encontró que dosis equivalentes en un sistema disolvente como el ejemplificado por los sistemas de propulsión de disolventes de los ejemplos número 9 y 10 en la Tabla VI, producían efectos que eran comparables. La formulación de  
20 la orto-etoxibenzamida en un sistema disolvente tal como el descrito aquí anteriormente representa un medio por el cual una sustancia de solubilidad relativamente pobre puede ser disuelta en un sistema disolvente propulsor y administrada por vía de inhalación de aerosol.

25 Está dentro del alcance de la presente invención el incorporar otras drogas analgésicas, por ejemplo, ácido acetilsalicílico; antihistaminas; por ejemplo, clorofeniramina, benadril [hidrocloruro de 2-(difenil-metoxi)-N,N-dimetiletetilamina]; dilatadores bronquiales, por ejemplo,  
30 isoproterenol, efedrina; sedantes, por ejemplo, pen-



15

tobarbital; relajadores musculares que actúan centralmente, por ejemplo, meprobanato, estiramato o Librium (cordiazepoxido.HCl).

5

La composición analgésica de aerosol de la presente invención provee un rápido comienzo de acción con una dosis mínima, reduce los efectos secundarios y es una forma de medicación conveniente y más atractiva estéticamente.

10

#### Tableta sub-lingual

15

Se ha demostrado en el estudio sobre el cual se basa esta invención que la administración bucal y/o sublingual de la orototetoxibenzamida usando una tableta con una capacidad de desintegración rápida, facilita la absorción de la droga a través de la mucosa oral directamente dentro del sistema circulatorio general. Esta acción resulta en un aumento de la acción farmacológica de la droga más allá de la que se puede anticipar por el uso convencional de la ingestión oral y absorción a través del tracto gastro-intestinal.

20

25

La eficacia de la vía de administración proporcionada por la tableta sub-lingual ha sido demostrada y puede ser relacionada con la rápida absorción y transporte de la droga a su foco de acción antes de ir al hígado donde es alterada químicamente. El que la molécula de la droga se mantenga intacta y sea entregada al sitio de acción está directamente relacionado con la vía de administración. Además, esta vía de administración, debido a su acción aumentadora de la potencia, permite que se utilice con valor terapéutico una cantidad reducida.

30



Por lo tanto esta vía de administración reduce la posibilidad de efectos secundarios. Por lo tanto, las ventajas del uso de una tableta sub-lingual para la administración de la ortoetoxibenzamida son (1) rápido comienzo de la actividad de la droga; (2) acciones más potentes y prolongadas de la droga ya que no es alterada químicamente por el hígado antes de llegar a su sitio de acción; y (3) se requiere una cantidad reducida ya que la absorción oral a través de la mucosa es completa en unos minutos en contraste con la absorción gastro-intestinal en la cual alrededor del 50% de la droga es absorbida en seis horas.

La administración sub-lingual de la orto-etoxibenzamida tiene las siguientes ventajas sobre el método oral de administración antes recomendado: (1) la droga puede ser administrada en cualquier momento sin necesidad de medios auxiliares tales como agua potable para tragar la droga; (2) la acción de la ortoetoxibenzamida en dosis más pequeñas es mucho mayor que la de las drogas de fenacetina y salicilatos administradas oralmente y no causa irritación gastro-intestinal; (3) la efectividad analgésica de la droga es comparable a la de ciertas drogas narcóticas, por ejemplo, codeína, pero sin los peligros de los efectos narcóticos secundarios; (4) la administración de la ortoetoxibenzamida por esta vía es especialmente beneficiosa para aliviar dolores refractarios a los salicilatos y a otros agentes no narcóticos.

Fórmulas ilustrativas de resultados satisfactorios son las siguientes:



30

VII-A

TABLE

FORMULA No.	Componentes	mg/(1) tab.	Porción to por peso	mg/(2) tab.	Porción to por peso	mg/(3) tab.	Porción to por peso	mg/(4) tab.	Porción to por peso	mg/(5) tab.	Porción to por peso	mg/(6) tab.	Porción to por peso
	Ortocefotribezamida	10,0	16,7	25,0	41,7	50,0	83,3	50,0	46,3	100,0	86,9	100,0	71,7
	Cioloamato de sodio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,2	8,0
	Sacarina de sodio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,1	0,0
	Sabores	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,4	6,0
	Alcalinidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,2	8,0
	Almidón de arruiz	7,0	11,7	7,0	11,7	7,0	11,7	7,5	6,9	14,0	12,2	-	-
	Urea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,0	5,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	0,5	0,5	1,0	0,9	0,7	0,5
	Lactosa	40,0	63,6	25,0	41,6	-	-	50,0	46,3	-	-	-	-
	Polividilpirrolidona	2,5	4,2	2,5	4,2	2,5	4,2	-	-	-	-	-	-
	Total de las, por ciento por peso/peso	60,0	100,0	60,0	100,0	60,0	100,0	100,0	100,0	115,0	100,0	139,0	100,0

TABLA

V.

FORMULA No.								
	<u>Componentes</u>	<u>mg/(1)</u> <u>tab.</u>	<u>Porcien</u> <u>to por</u> <u>peso/</u> <u>peso</u>	<u>mg/(2)</u> <u>tab.</u>	<u>Porcien</u> <u>to por</u> <u>peso/</u> <u>peso</u>	<u>mg/(3)</u> <u>tab.</u>	<u>Porcien</u> <u>to por</u> <u>peso/</u> <u>peso</u>	<u>mg/(4)</u> <u>tab.</u>
5	Ortoetoxiben zamida	10,0	16,7	25,0	41,7	50,0	83,3	50,0
	Ciclamato de sodio	-	-	-	-	-	-	-
10	Sacarina de sodio	-	-	-	-	-	-	-
	Sabores	-	-	-	-	-	-	-
	Microalidón	-	-	-	-	-	-	-
	Almidón de arruruz	7,0	11,7	7,0	11,7	7,0	11,7	7,5
	Urea	-	-	-	-	-	-	-
15	Estearato de magnesio	0,5	0,8	0,5	0,8	0,5	0,8	0,5
	Lactosa	40,0	66,6	25,0	41,6	-	-	50,0
	Polivinil- pirrolidona	2,5	4,2	2,5	4,2	2,5	4,2	-
20	Total de mgs, por ciento por peso/peso	60,0	100,0	60,0	100,0	60,0	100,0	108,0

25

30

**POOR  
QUALITY**



TABLA

VII-A

en	mg/(3)	Porcien	mg/(4)	Porcien	mg/(5)	Porcien	mg/(6)	Porcien
r	tab.	to por	tab.	to por	tab.	to por	tab.	to por
		peso/		peso(		peso/		peso/
		peso		peso		peso		peso
7	50,0	83,3	50,0	46,3	100,0	86,9	100,0	71,7
-	-	-	-	-	-	-	11,2	8,0
-	-	-	-	-	-	-	1,1	0,8
-	-	-	-	-	-	-	8,4	6,0
-	-	-	-	-	-	-	11,2	8,0
7	7,0	14,7	7,5	6,9	14,0	12,2	-	-
-	-	-	-	-	-	-	7,0	5,0
3	0,5	0,8	0,5	0,5	1,0	0,9	0,7	0,5
6	-	-	50,0	46,3	-	-	-	-
2	2,5	4,2	-	-	-	-	-	-
0	60,0	100,0	108,0	100,0	115,0	100,0	139,0	100,0

**POOR  
QUALITY**



Las formulaciones 1, 2 y 3 anteriores (conteniendo todas polivinilpirrolidona) se prepararon añadiendo orto-etoxibenzamida de -80 mallas a una mezcla de estearato de magnesio, almidón y lactosa, seguido por adición de una solución alcohólica de polivinilpirrolidona para formar una mezcla de granulación adecuada que se prensa a la forma de tabletas de aproximadamente 0,625 cm de diámetro y 0,39 cm de espesor utilizando una presión de aproximadamente, 1,5 a 3 kg/cm<sup>2</sup>. Las tabletas resultantes presentaban pequeñas velocidades de desintegración, lo cual se atribuyó a la operación de granulación.

Las formulaciones 4, 5 y 6 se prepararon de acuerdo con el procedimiento preferido utilizado en el ejemplo III.

Se debe tener en cuenta que las fórmulas 4, 5 y 6, que se contienen PVP exhiben capacidades de desintegración mayores que la fórmula 1 en la cual hay PVP. Además, la fórmula 6 representa una forma de dosis más refinada y aceptable. Provee una absorción de la droga más mejorada en virtud de una desintegración mejorada de la tableta debida a la adición de microalmidón, y la mejora de sabor aumenta su valor estético. Se pueden hacer adiciones y sustituciones a la fórmula según sea requerido.

También se pueden incorporar en la tableta sublingual, además la alcoxibenzamida, cantidades terapéuticas de esteroides, antihistaminas, dilatadores bronquiales, parasimpáticos y antitusígenos y otras drogas que pueden ser absorbidas sublingualmente o por la vía del tracto gastro-intestinal si se descara una absorción adicional y demorada. Un ejemplo de cada uno de los tipos de



5

drogas descritos arriba son: esteroides, sulfato de dexametano; antihistaminas, maleato de clorofeniramina; dilata-  
dores bronquiales, isoproterenol; agentes parasimpatolíti-  
cos, sulfato de atropina; y antitusígenos, dextrometorfan.  
HBr.

10

Los expertos en la técnica reconocerán que ta-  
bletas sub-linguales apropiadas de la presente invención  
comprenden una concentración terapéutica de alcoxibenzami-  
da ventajosamente en combinación con un agente desintegran-  
te, tal como el almidón, un densificador, tal como la PVP,  
y un excipiente, tal como la alactosa o sacarosa, y un  
lubricante para el molde o matriz tal como el estearato  
de magnesio.

15

La composición de la tableta sub-lingual o de  
la tableta para la cavidad bucal puede estar entre los  
márgenes siguientes:

TABLA VII-B

20

25

30

<u>Componente</u>	<u>Miligramos por Tableta</u>
ortoetoxibenzamida	Alrededor de 10 a alrededor de 100
polivinilpirrolidona	Hasta alrededor de 2,5
almidón, arruruz	Alrededor de 7 a alrededor de 14,0
estearato de magne- sio, USP	Alrededor de 0,5 a alrededor de 1,0
lactosa, USP	Hasta alrededor de 50,0
ciclamato de sodio, NF	Hasta alrededor de 20,0
sacarina de sodio, USP	Hasta alrededor de 5,0
sabores	Hasta alrededor de 10,0
microalmidón	Hasta alrededor de 15,0
urea, NF	Hasta alrededor de 10,0



La incorporación de otras drogas analgésicas, esteroides, antihistaminas, dilatadores bronquiales, agentes parasimpáticos, antitusígenos, sedantes y/o relajadores de los músculos puede ser hecha en cualquiera de las fórmulas dadas aquí.

Para introducir las alcoxibenzamidas en las cuales el grupo de alcoxi no tiene más de 5 átomos de carbono, dentro de la circulación general, a través de membranas mucosas contiguas a la misma como se ha ilustrado aquí con anterioridad, pueden usarse además de las soluciones para rociar, mezclas de aerosol, y la tableta sub-lingual, específicamente descrita aquí anteriormente, supositorios, suspensiones, polvos, lociones y cremas que suministran una dosis para adultos en el margen de alrededor de 50 hasta alrededor de 280 miligramos, es decir, alrededor de 0,71 a alrededor de 4 miligramos por kilogramo de peso del cuerpo. Por lo tanto, es ventajoso, por ejemplo usar fórmulas de ortoetoxibenzamida en los márgenes dados en la Tabla VIII. Todas las cantidades de la Tabla VIII son expresadas en porcentos por peso basados en el peso de la composición final.

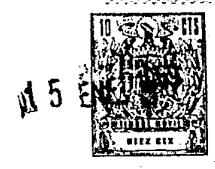


TABLA VIII-A

	<u>Aerosol (tipo de Hidrocarburo Fluorado)</u>	<u>Aerosol Tipo rociador</u>
5	o-Ethoxiben- zamida	0,01 a 8,00
	Etanol Abso- luto	0,10 a 15,00
	Glicol de Pro- pileno (1,2-pro- panodiol)	0,10 a 50,00
10	Monofluorotriclo- rometano	-
	Difluorodiclo- rometano	-
	Agua Desionizada	0,10 a 70,00
	<hr/>	<hr/>
	100,0	100,0

15

20

25

30

11.1.69



TABLA VIII-B

		<u>Tabletas</u> <u>Sub-Linguales</u>
5	o-Etoxibenzamida	0, 10 a 99,00
	Microalmidón †(Almidón de trigo modificado)	0, 10 a 25,00
	Urea	0, 10 a 15,00
	Estearato de magnesio	0, 10 a 5,00
10	Ciclamato de sodio (ciclohexanosulfamato de sodio)	0, 10 a 16,00
	Sacarina de Sodio (2,3-deshydro-3-oxibenzoisulfonazol sódico)	0, 10 a 2,00
	Sabores	0,00 a 15,00
15		100,0

† Mercurles Powder Company - Análisis del microalmidón

	<u>Determinación</u>	<u>Análisis</u>
	Humedad	11,0
20	pH	5,2
	Grasa, E.E., %	0,24
	Cenizas, %	0,54
	Proteína, %	0,64
	SO <sub>2</sub> , %	0,005
25	Viscosidad : Scott	56/15
	" Brookfield, cps.	545
	Granulación, % en un tamiz de micras de abertura	177
	" " " " " "	149
	" " " " " "	74
30	pasa por " " " " " "	74
		trazas
		1,6
		2,6
		45,8



En lugar de

Etanol Absoluto - Se puede usar Etanol USP.

Glicol de propileno - Se puede usar etanol absoluto o etanol USP en parte o en su totalidad.

5 Monofluorotetraclorometano - Se pueden usar diclorotetrafluoroetano, triclorotrifluoroetano, cloruro de trifluoroetileno, etanol USP, en parte o en su totalidad.

10 Difluorodichlorometano - Se pueden usar difluoromonoclorometano, octofluorociclobutano, en parte o en su totalidad.

Microalmidón - Se pueden usar en parte o en su totalidad, almidón de arruruz, almidón de patata, talco purificado.

15 Estearato de magnesio - Se pueden usar estearato sódico, talco, ácido esteárico, en parte o en su totalidad.

20 Urea - Se pueden usar "Sulka Floc" (celulosa purificada), ácido amino-acético, ácido de carboximetilcelulosa, en parte o en su totalidad.

Ciclamato sódico - Se pueden usar ácido hexámico, sacarina, manita, en parte o en su totalidad.

25 Sacarina de Sodio - Se puede usar sacarina de calcio, en parte o en su totalidad.

Solución de sorbita - Se puede usar glicerina, en parte o en su totalidad.

30 Como se ha expuesto aquí con anterioridad, hay evidencia de que la administración de alcoxibenzamidas a través de la mucosa previene la posibilidad de una dosis



excesiva. La exposición anterior es corroborada por los siguientes datos que suponen estudios de toxicidad aguda en los seres humanos y estudios de toxicidad crónica y sub-crónica en animales:

5

1.- Estudios de toxicidad aguda en los seres humanos por la vía sub-lingual en dosis desde 2,500 a 3.000 mg. por sujeto, han sido llevados a cabo con 12 hombres sanos. La droga fué administrada bajo condiciones controladas y no producía respuestas tóxicas manifiestas.

10

2.- Estudios de toxicidad crónica y sub-crónica con perros que recibieron hasta 600 mg/kg. de la droga por vía sub-lingual, han revelado que no se producían manifestaciones evidentes de comportamiento tóxico.

15

3.- Estudios de toxicidad crónica con ratas, en los que la droga es dada por ingestión oral, han revelado alguna influencia sobre el ritmo de ganancia de peso del cuerpo.

20

4.- Los experimentos con perros y ratas son llevados a cabo simultaneamente y por lo tanto el efecto tóxico aparente por ingestión oral, sería indicativo de que la droga es auto-limitativa por vía sublingual.

25

5.- La eficacia de la aplicación sublingual de la droga está soportada por los siguientes experimentos con perros:

30

a. Tres perros, dos tratados con la droga por vía sublingual y un perro de control tratado por vía sublingual con un material placebo, fueron seleccionados de una colonia de estudio de toxicidad crónica. Los perros tratados ha-



5

bían recibido la droga durante un intervalo de seis meses y estaban recibiendo 600 mg/kg en el momento de la experiencia. La droga fué encontrada en la sangre de los animales tratados pero no se encontró ninguna en el animal tratado con placebo.

10

b. Cuatro perros de los mismos padres y del mismo parto (Tabla X) fueron administrados dosis de 50, 100 y 500 mg/kg. tanto por la vía oral como por la vía sublingual. Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular a los 5, 30, 60 y 180 minutos después de la administración.

15

Las muestras de sangre de los animales que recibieron la droga sublingualmente proporcionaron cantidades detectables de la droga en los intervalos del minuto 5 al 180 mientras que los animales a los cuales se les había dado la droga oralmente en la misma dosis, demostraban en su mayoría tener menos droga disponible en la sangre en los intervalos del minuto 5 al 180.

20

25

30



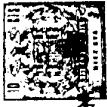
TABLA IX

	ANIMAL			
	Colonia No.	Ensayo No.	Tiempo de la toma de muestra (minutos después de la introducción del compuesto)	Resultados
5	233	A <sub>1</sub>	15	trazas de compuesto aromático
		A <sub>2</sub>	30	" "
		A <sub>3</sub>	50	nada detectado
10	234	B <sub>1</sub>	15	" "
		B <sub>2</sub>	30	" "
		B <sub>3</sub>	60	x
	212	C <sub>1</sub>	15	nada detectado
15		C <sub>2</sub>	30	" "

x Debido a que más de un compuesto aromático puede absorber luz ultravioleta de la misma longitud de onda y debido también a que la curva de la muestra B<sub>3</sub> no era clara o específica para el máximo de absorción obtenido, solamente se puede afirmar que un compuesto o compuestos aromáticos estaban presentes en una concentración de 18,0 mcg/ml de plasma.

25

30



R 5

LA MIA X

Perno nº	Peso, Lt	Dosis	5-10 min.		30 min.		60 min.		3 horas		
			Sub.	Oral	Sub.	Oral	Sub.	Oral	Sub.	Oral	
3041	10,9	1,0 C.	0,59	0,0	0,0	1,40	1,60	1,04	1,60	1,97	0,0
			Trasas	0,0		4,25	3,00	3,25	3,00	Trasas	0,0
6511	8,9	1,0 C.	1,98	0,0	2,33	2,44	2,60	2,56	Trasas	Trasas	Trasas
			2,10	Trasas	1,90	5,50	4,75	4,50	1,10	1,10	0,0
121	8,2	1,0 C.	1,60	1,00	Trasas	1,90	1,30	3,0	0,0	0,0	0,0
			Trasas	1,60	1,90	4,00	3,40	4,60	3,40	3,90	2,50
011	5,5	0,5 C.	0,0	---	0,0	---	0,0	---	---	0,0	---

# sub-lingual

Mg. Nivel Sa  
(después de la introducción de

5	Perro nº	Peso, Kg	Dosis	5-10 min.		Mg.	Nivel Sa
				Sub=	Oral		
	304II	10,9	1,0 g.	0,69	0,0	0,0	0,30
				Trazas	0,0	1,90	
10	65II	8,9	1,0 g.	1,98	0,0	2,33	
			5,0 g.	2,10	Trazas	1,90	
	12II	8,2	1,0 g.	1,60	1,00	Trazas	
			5,0 g.	Trazas	1,60	1,90	
15	6II	9,5	0,5 g.	0,0	---	0,0	

= sub-lingual

20

25

30

**POOR  
QUALITY**



5 4

TABLA X

Mg% Nivel Sangre/Tiempo dado  
pués de la introducción de la droga)

	Mg%	30 min.		60 min.		3 horas	
		Sub.	Oral	Sub.	Oral	Sub.	Oral
0	.....	0,0	1,40	1,04	1,60	1,97	0,0
0	.....	1,90	4,25	3,25	3,00	Trazas	0,0
0	.....	2,33	2,44	2,68	2,56	Trazas	Trazas
azas	.....	1,90	5,50	4,75	4,50	1,10	0,0
00	.....	Trazas	1,90	1,30	3,0	0,0	0,0
50	.....	1,90	4,00	4,60	3,40	3,90	2,50
--	.....	0,0	---	0,0	---	0,0	---

**POOR  
QUALITY**



Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el día 20 de febrero de 1967, bajo el número 617.058, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

#### N O T A

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

15

1.- Un método de preparar una composición analgésica que contiene alcoxibenzamida, caracterizado por el hecho de que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de orto-alcoxibenzamida que contiene 1 a 5 átomos de carbono en el grupo alcoxí que tiene un peso específico en el margen de 1,18 a 1,38 y un tamaño de partícula tal que el 100% de las partículas son inferiores a 80 mallas, con un vehículo no tóxico compatible seleccionado del grupo consistente en etanol, propilenglicol, hidrocarburos clorados -fluorados que contienen hasta 2 átomos de carbono, almidones, azúcares y mezclas de los mismos, estando dicho vehículo destinado a proporcionar una absorción rápida y sustancialmente completa de dicha alcoxibenzamida cuando se halla en contacto con una membrana mucosa contigua al sistema circulatorio general

20

25

30

11.1.69



sin intervención sustancial del tracto gastrointestinal superior, y transformar dicha mezcla en una composición en forma de una solución de nebulizador, una mezcla de aerosol o una tableta sublingual.

5                   2.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha orto-alcoxibenzamida es orto-etoxibenzamida.

10                   3.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se mezcla 0,01 a 8% en peso de dicha orto-alcoxibenzamida con 92-99,9% en peso de un vehículo que comprende una mezcla acuosa de etanol-propilenglicol, transformándose la mezcla obtenida en una solución de nebulizador.

15                   4.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se mezcla 0,01 a 5% en peso de dicha ortoalcoxibenzamida con 95 a 99,99% en peso de un vehículo que comprende una mezcla de etanol y un propulsor de hidrocarburo clorado-fluorado que contiene hasta 2 átomos de carbono, transformándose la mezcla obtenida en una  
20                   composición de aerosol.

                  5.- Un método según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se mezcla 0,10 a 99% en peso de dicha ortoalcoxibenzamida con 1 a 99,9% en peso de un  
25                   vehículo que comprende almidón, azúcar y mezclas de los mismos, transformándose la mezcla obtenida en una composición para tabletas sublinguales.

                  6.- Un método de preparar una composición analgésica que contiene alcoxibenzamida.

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



Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 ENE. 1969

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Ministro de Trabajo  
y Previsión