

362231

PATENTE DE INVENCION

=====

HB/8686/3.

=====

A-61-

K

Memoria Descriptiva

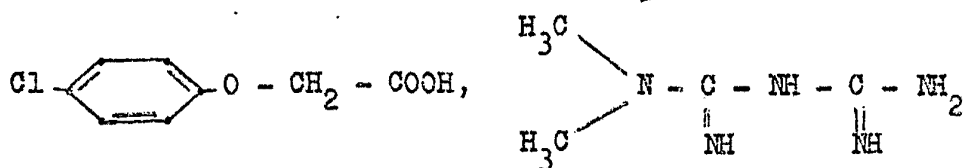


sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO
DE ACCION HIPOGLICEMICA".

Solicitante: C.E.R.P.H.A. (Centre Européen de Recherches
Pharmacologiques), entidad francesa, residente
en: 71 Avenue Laplace Arcueil, VAL DE MARNE,
Francia.

La presente invención se refiere a un com-
puesto nuevo, en forma de sal de adición, mol a mol,
del ácido p-cloro fenoxi acético y de la N,N-dimetil
biguanida, es decir, la sal que tenga por fórmula:



5. Se puede según la invención, preparar esta sal haciendo reaccionar el ácido y la base, en proporción sensiblemente equimolar, en un disolvente común, en particular en etanol.

El ejemplo siguiente ilustra la preparación.

EJEMPLO:

10. Se disuelven, calentando ligeramente, si éste es preciso, 257,4 g de ácido p-cloro fenoxi acético en 300 ml de alcohol etílico absoluto, de una parte, y 178,7 g de N,N-dimetil biguanida en 150 ml del mismo disolvente, por otra parte.

15. Se mezclan las dos soluciones: se produce un calentamiento y la cristalización de la sal se produce muy rápidamente. Se mantiene 30 minutos la mezcla a temperatura de reflujo del alcohol. Se refrigera la mezcla, se escurren los cristales y se les lava con alcohol al 95%.

20. Se les seca en la estufa y se obtienen 342 g (78%) de producto, que funde a 189-191°.

25. La nueva sal, que se designará a continuación por su nombre codificado CE 3310 es un producto blanco, cristalino, soluble en agua, poco soluble en alcohol, insoluble en acetona, el benceno y el cloroformo.

30. El compuesto CE 3310 ha constituido el objeto de un estudio farmacológico, comparativamente con las actividades conocidas de la N,N-dimetil biguanida. Un estudio toxicológico se ha efectuado en el caso del



ratón, la rata y el conejo.

1ª) Toxicidad aguda, por vía oral, en el caso del ratón.

5. El compuesto CE 3310, puesto en suspensión en una solución acuosa al 5% de goma arábiga, se ha suministrado a lotes homogéneos de 10 ratones enfermos, a razón de 0,5 ml de suspensión por cada 20 gramos de peso corporal del animal. La DL_{50} , calculada, según el método de Litchfield & Wilcoxon, se ha revelado de 3 g/Kg.

10. La DL_{50} de la N,N-dimetil biguanida, calculada según el mismo método fué de 3,500 g/Kg.

2ª) Toxicidad aguda, por vía bucal, en el caso de la rata.

15. El compuesto CE 3310 fué suministrado a la rata, por vía bucal, a razón de 1 ml de la misma suspensión por cada 100 gramos de peso corporal del animal.

La DL_{50} del CE 3310 se reveló, en estas condiciones, de 2,350 g.

20. 3ª) Toxicidad aguda, por vía bucal, en el caso del conejo.

La misma suspensión se administró a razón de 5 ml por Kilo de peso corporal del animal. La mortalidad se reveló al cabo de 72 horas sobre lotes de 5 conejos.

25. La DL_{50} fué de 1,500 g/Kg.

4ª) Toxicidad crónica.

30. Se administró durante 3 meses por vía oral, a lotes de 10 ratas enfermas y hembras, a dosis de 200, 100 y 10 mg/Kg, el compuesto CE 3310 no ocasionó ningún



obstáculo para el crecimiento de los animales, ninguna perturbación de la fórmula sanguínea, y ninguna mortalidad.

5. Por otra parte, el examen de los principales órganos tomados en el momento del sacrificio de los animales y conservados en líquido de Bouin con fines anatomo-patológicos, no mostraron ninguna modificación patológica de la textura íntima de los tejidos.

5a) Ensayos teratógenos.

10. El compuesto CE 3310, administrado por vía oral a lotes de 10 conejos gestantes, a dosis de 150 y 5 mg/Kg, no han ocasionado ninguna perturbación para la gestación.

15. Los fetos extraídos por cesárea, de la tercera parte de los conejos no mostraron ninguna malformación. Las crías nacidas en el tiempo normal tenían un crecimiento idéntico al de las crías de conejos que sirvieron de testigo.

6a) Actividad hipoglicémica.

20. a) En el caso de ratones.

25. El compuesto CE 3310, administrado a ratones, por vía bucal, a dosis de 250 y 500 mg/Kg, ha mostrado, con relación a la N,N-dimetil biguanida, un aumento sustancial de la actividad hipoglicémica. La glicemia se ha calculado según los métodos clásicos de microvaloración; la sangre se tomó sobre lotes de 10 ratones, por sección de la aorta. Se estudió la duración de la acción del compuesto CE 3310 espaciando la administración del producto y el momento del sacrificio.

30. Los resultados están consignados en la tabla



siguiente:

5.

10.

Compuestos	Dosis mg/Kg	% de disminución de la glicemia		
		1 h	3 h	5 h
CE 3310	500	45 %	48 %	32 %
	250	27 %	34 %	18 %
N,N-dimetil biguanida	200	31 %	39 %	17 %
	100	18 %	26 %	18 %

15.

20.

25.

30.

Como se puede observar, la actividad hipoglicémica del compuesto CE 3310 es siempre superior a la actividad hipoglicémica de la N,N-dimetil biguanida a dosis correspondientes.

En ensayos particulares, el CE 3310 ha mostrado una actividad hipoglicémica superior a la actividad hipoglicémica de sus dos constituyentes, es decir, el ácido p-cloro-fenoxi acético y la N,N-dimetil biguanida. Estos ensayos han mostrado una superioridad de actividad del 15% del CE 3310.

b) En el caso de la rata.

El compuesto CE 3310, a dosis de 500 mg/Kg, se han revelado más activas que la N,N-dimetil biguanida a la dosis correspondiente.

A dosis equimolar, 500 mg/Kg, los dos productos actuaron de modo distinto, el CE 3310 provocó una hipoglicemia superior al 13% a la hipoglicemia observada después de la administración de N,N-dimetil biguanida.



Estos resultados se han vuelto a encontrar en el caso de conejos.

7^a) Otras actividades farmacológicas.

5. Un examen sumario tan completo como fué posible mostró que el compuesto CE 3310 no tenía ninguna actividad secundaria susceptible de contraindicar su utilización en terapéutica.

10. En particular, a dosis masiva (1 k/Kg), lo mismo en el caso del conejo como en el caso del perro, no se observó ninguna modificación sensible de la presión.

15. Estudiado sobre los distintos órganos aislados, el CE 3310 se mostró igualmente desprovisto de actividades anticolinérgicas, simpatomolítica, antiespasmódica y antihistamínica.

Con relación al tractus digestivo, no se ha observado, igualmente, ninguna modificación del tránsito intestinal, ni ninguna irritación de la mucosa gástrica.

20. Ninguna modificación del volumen renal y de la diuresis fué provocada por la administración oral de 100 a 500 mg/Kg de CE 3310 en el caso del perro, el conejo y la rata.

25. El compuesto CE 3310, que es poco tóxico, que parece no poseer ninguna actividad teratógena y que es farmacológicamente activo en cuanto el grado de glucosa en la sangre, puede utilizarse en terapéutica humana en todos los estados diabéticos que precisen del empleo de un hipoglicemiante mayor.

30. Su actividad farmacológica se ha mostrado



netamente superior a la de sus constituyentes, en particular a la de la N,N-dimetil biguanida.

- 5. Puede presentarse para su administración oral, principalmente en forma de cápsulas, sellos, comprimidos y grageas que contengan de 0,1 a 1,5 g por unidad, eventualmente en asociación con otros principios activos.

Ejemplo de comprimido:

	ANP 3310	0,350 g
10.	Almidón de patata	0,037 g
	Acetato de polivinilo	0,025 g
	Almidón de maíz	0,008 g
	Talco	0,015 g

- 15. El compuesto CE 3310 se ha empleado en clínica en forma de comprimidos que contenían 250 mg.

Los enfermos que presentaban una diabetes que no era ácido-cetósica fueron tratados a partir de los criterios siguientes:

- 20. - diabetes del tipo pletórico de reciente descubrimiento.
- diabetes que no había sido tratada nunca o había sido tratada después de poco tiempo por una terapéutica oral,
- 25. - diabetes para la cual el régimen, de sal, se reveló ineficaz para retener la glicemia normal.

Biológicamente, la glicemia oscilaba entre 0,140 y 0,250%, la glicosuria a las 24 horas, era inferior a 40 g, la urea y las muestras de eliminación renal de urea ("emisiones renales") eran normales.

- 30. La posología diaria varió entre 250 y 1500



- mg de CE 3310; la duración del tratamiento fué, al menos, de un mes; la eficacia del tratamiento se juzgó sobre la glicemia normalizada, en todos los casos, para posologías de 250 a 1500 mg de CE 3310, corresponden aproximadamente de 100 a 600 mg de N,N-dimetil biguanida, bien a dosis de biguanida inferiores de aproximadamente 50% con relación a los productos existentes, lo que eleva el margen terapéutico. La tolerancia clínica fue excelente. Un balance renal, hecho al final del tratamiento, no reveló ninguna perturbación.

- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente, presentada en Francia, con fecha 8 de enero de 1968, bajo el número 135.175, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO DE ACCION HIPOGLICEMICA"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto de acción hipoglicémica, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido p-cloro fenoxi acético y



N,N-dimetil biguanida en una proporción molar sensiblemente igual a 1 : 1 en el seno de un disolvente común, tal como el etanol.

5. 2ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto de acción hipoglicémica; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

8 ENE. 1969

C.E.R.P.H.A. (Centre Européen de
Recherches Pharmacologiques),

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
c.c. E. de R. Hernández Rola