

385655

16 ABR 1973



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

NUMERO 385.655

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: SOCIETE D'ETUDES DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET
MEDICALES E.R.A.S.M.E.

RESIDENCIA: 67 Av. de Wagram, PARIS 17e, Francia.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE FENILBUTAZONATO DE D-PROPOXIFENO"

Prioridad: Patente n.º del.....

ES

- 2 -
385655



NOV. 1970

1 El presente invento se refiere a un procedi-
miento de preparación de nuevos medicamentos ternarios que
comprenden como sustancias activas, simultáneamente un
narcótico, un analgésico salicilado y un anti-inflamatorio
5 pirazolidínico.

Se conocen las propiedades anti-inflamatorias
de los derivados pirazolidínicos y mas particularmente de
la fenilbutazona; se conocen también las propiedades anti-
inflamatorias y analgésicas de los derivados salicilados ta-
10 les como el ácido acetil salicílico o la metilsalicilamida;
y también las propiedades narcóticas de los productos tales
como la codeína, la morfina o el propoxifeno.

Se ha encontrado ahora que mezclas ternarias
incluyendo, como sustancias activas, un narcótico, un anal-
15 gésico salicilado y un anti-inflamatorio pirazolidínico tie-
nen propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y sedantes
superiores a aquellas que pueden obtenerse mediante empleo
de los productos individuales que componen estas mezclas y
aún de las combinaciones binarias de los productos que las
20 componen.

Esto implica que la asociación ternaria de los
productos citados conduce a una potencialización de la ac-
tividad propia de los constituyentes de esta asociación.

25 El procedimiento conforme al invento consiste
entonces en mezclar

- un narcótico: el d-propoxifeno;

- un anti-inflamatorio: la fenilbutazona

con un analgésico salicilado tal como, por ejemplo, aspiri-
30 na o metilsalicilamida (crisotamida).

La demostración de la actividad específica de



1970

1 las mezclas ternarias se ha efectuado, por ejemplo, estu-
diando los efectos anti-inflamatorios de los diversos cons-
tituyentes de las mezclas, así como de la mezcla misma. Pa-
5 ra esto, se examina el porcentaje de inhibición del edema
de carragenina, en la pata de la rata luego de la adminis-
tración oral de los productos estudiados una hora antes de
la producción del edema.

En estas condiciones, se ha encontrado por
ejemplo, que la administración de 170 mg/kg p.o. de creso-
10 tamida provoca, al cabo de dos horas, el 11% de inhibición
del edema; en las mismas condiciones, esta inhibición es del
3% cuando se administra 12 mg/kg p.o. de fenilbutazona y de
4% por administración de 12 mg/kg p.o. de dextropropoxifeno.

Si se administra ahora una asociación ternaria
15 que comprende 170 mg/kg de cresotamida, 12 mg/kg de fenil-
butazona y 12 mg/kg de dextropropoxifeno, se constata al ca-
bo de dos horas que el porcentaje de inhibición del edema
es de 47%.

Potencializaciones análogas de la mezcla terna-
20 ria, con relación a los componentes individuales de esta
mezcla, se han puesto en evidencia:

- para los efectos analgésicos en el ensayo de
irritación peritoneal con la fenil-paraquinona en los rato-
25 nes;

- para los efectos sedativos en el test de la
barra girante aplicado a los ratones y en el estudio del
sueño en los ratones.

Además, se han realizado ensayos clínicos que
mostraron la obtención de efectos anti-inflamatorios impor-
30 tantes por utilización de medicamentos que contienen simultá

385655



NOV. 1970

1 neamente los tres productos enunciados anteriormente, es
decir: fenilbutazona, cresotamida, dextropropoxifeno. Es-
tos medicamentos pueden presentarse bajo forma de cápsulas
o de supositorios.

5 Se utiliza, por ejemplo, supositorios conte-
niendo 150 mg de fenilbutazona, 600 mg de cresotamida y
150 mg de dextropropoxifeno.

10 Se puede emplear igualmente, por ejemplo, cáps-
ulas para ingerir oralmente, y que contienen 50 mg de fenil-
butazona, 300 mg de cresotamida y 50 mg de dextropropoxi-
feno. En un tratamiento intensivo se emplearán de 6 a 8
cápsulas por día y en un tratamiento normal el número de
cápsulas diarias será de 3 a 4.

15 Debe señalarse que estas cápsulas o suposito-
rios pueden también contener vitamina C.

20 En realidad, los medicamentos obtenidos median-
te el presente invento serán tales que permitirán la admi-
nistración por vía oral y por día de 100 a 500 mg de fenil-
butazona, de 0,5 a 4 g de cresotamida y de 100 a 500 mg de
dextropropoxifeno.

25 Dentro del cuadro de los estudios sobre estas
asociaciones de sustancias activas para la constitución
de medicamentos novedosos, se ha encontrado también un pro-
ducto nuevo que está constituido por una sal d-propoxifeno
y de fenilbutazona.

30 Como se ha expresado, el d-propoxifeno, cono-
cido químicamente como: α -d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-me-
til-4-dimetilaminobutano, es un analgésico que se emplea
de manera directa, o bien bajo forma de sus sales no tóxi-
cas, y la fenilbutazona, conocida químicamente como: 1,2-

385655



17 NOV. 1970

1

difenil-4-N-butilpirazolidina-3,5-diona, es un anti-inflamatorio muy eficaz.

5

Se ha encontrado ahora que el fenilbutazona de d-propoxifeno es una sal particularmente activa y bien tolerada.

10

Esta sal presenta, además, una actividad anti-inflamatoria superior a aquella de la fenilbutazona, y una positiva actividad analgésica; resulta entonces adecuado para actuar favorablemente sobre el dolor y la inflamación determinados por los síndromas patológicos mas diversos. Además, el fenilbutazona de d-propoxifeno ha demostrado una buena tolerancia y ausencia de úlceras gástricas o úlceras de las mucosas, con zonas hemorrágicas, contrariamente a lo que ocurre con la fenilbutazona.

15

Conforme al invento, este producto se prepara de la siguiente manera:

20

- calificación directa en un solvente orgánico de fenilbutazona y d-propoxifeno básico, concentración y cristalización de residuo de una mezcla etanol/agua (25:15)

25

- salificación en etanol y precipitación por agregado de agua;
- enolización de la fenilbutazona con una cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio y precipitación de la sal, tratando con una solución acuosa de clorhidrato de d-propoxifeno.

30

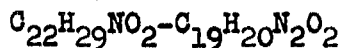
El producto obtenido conforme a los procedimientos presenta las características químicas-físicas siguientes:

- 6 -
385655



NOV. 1970

1



P.M. = 647,864

Fenilbutazona = 47,5%

d-propoxifeno = 52,5%

Polvo blanco cristalino inodoro, de sabor amargo.

5

Solubilidad: casi insoluble en el agua, bastante soluble en el alcohol etílico, muy soluble en acetona, cloroformo, éter etílico.

P.F. = 82-84°C

$[\alpha]_D^{20} = + 23^\circ \pm 1$ (2% en etanol)

10

pH de una solución acuosa saturada = 5,8-6,2.

Espectro IR en Nujol:

Se observa una banda neta en 1.565 cm^{-1} , característica de $-C-O^-$ enólico.

Espectro UV en solución alcohólica:

15

Máximo en 265 mμ; en las mismas condiciones la fenilbutazona presenta un máximo de absorción de 242 mμ.

Espectro de rayos X:

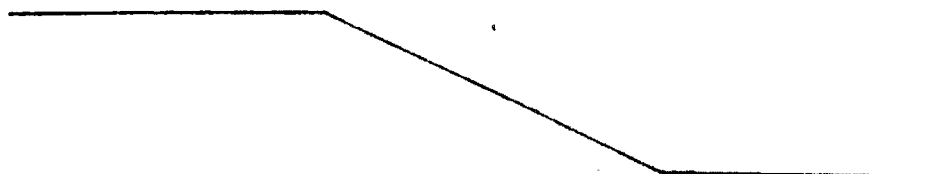
20

Los espectrogramas de la sal y aquellos de la fenilbutazona y del d-propoxifeno son distintos; se puede decir entonces que los tres cuerpos son diferentes desde el punto de vista cristalográfico y que el fenilbutazonato de d-propoxifeno no es una mezcla de estos dos compuestos.

25

En la tabla n.º 1 se indican los resultados relativos de intensidad de distancia intra-reticular de las interferencias a pequeños ángulos de difracción hasta el valor de $2,5 \text{ \AA}$.

30



385655



NOV. 1970

T A B L A 1

Espectrogramas de polvos en rayos X

Cámara CGE : 2R - 143,2 mm Rad. CoK α 30 kV, 9 mA

Fenilbutazona d-propoxifeno básico fenilbutazonato de d-propoxifeno

	Fenilbutazona		d-propoxifeno básico		fenilbutazonato de d-propoxifeno	
	<u>I</u>	<u>α (Å)</u>	<u>I</u>	<u>α (Å)</u>	<u>I</u>	<u>α (Å)</u>
1						
5	40	15,03	30	6,49	20	8,81
	70	12,46	100	6,23	100	7,68
	100	9,42	50	5,57	5	7,23
10	10	8,25	50	5,20	60	6,63
	20	7,38	5	4,99	10	6,25
	10	6,67	25	4,83	90	5,85
	30	5,84	5	4,47	90	5,73
	5	5,46	5	4,34	60	5,36
15	10	5,12	50	4,25	60	4,84
	90	4,89	100	3,88	20	4,50
	20	4,64	10	3,73	50	4,30
	40	4,43	10	3,64	20	4,03
	40	4,08	90	3,55	90	3,86
20	15	3,96	10	3,46	100	3,59
	70	3,76	35	3,32	10	3,49
	80	3,64	30	3,24	20	3,37
	40	3,48	5	3,17	15	3,19
	40	3,38	5	3,11	80	3,07
25	30	3,18	20	2,989	20	2,936
	15	3,06	50	2,886	20	2,821
	20	2,960	10	2,783	20	2,673
	30	2,835	15	2,714		
	10	2,763	5	2,667		
30	20	2,702	30	2,590		

385655



NOV. 1970

1

Resistividad

Se ha estudiado además la resistividad del fenilbutazonato de d-propoxifeno, del fenilbutazonato de sodio y del clorhidrato de d-propoxifeno (tabla nº 2).

5

Las determinaciones han sido realizadas en solución 0,01 M de alcohol acuoso 45%, a una temperatura de 25°C.

T A B L A 2

	<u>Productos</u>	<u>Reactividad en ohm/10³</u>
10	Fenilbutazonato de d-propoxifeno	8,61
	Fenilbutazonato de sodio	3,96
	<u>Clorhidrato de d-propoxifeno</u>	<u>3,01</u>

15

El fenilbutazonato de d-propoxifeno es entonces una sal débilmente disociada y, por consiguiente, la actividad anti-flogística y anti-pirética de la fenilbutazona y la actividad analgésica del d-propoxifeno se producen en el organismo simultáneamente y de una manera sinérgica.

20

Debe probablemente atribuirse también, a esta débil disociación, la débil toxicidad de la sal.

25

La actividad anti-inflamatoria se ha estudiado midiendo por medio de un pletismógrafo la reducción del edema plantar de la rata determinado por la administración de 0,2 ml de suspensión de carragenina al 1%, o de 0,2 ml de suspensión de caolín al 15%, 2 horas 30 después de la administración del medicamento.

30

Los resultados obtenidos se indican en la tabla nº. 3.

- - - -

385655



OV. 1970

T A B L A 3

Substancia	Edema de Carragenina		Edema de Caolín	
	Dosis mg/kg p.o.	% de inhibición 2 horas después de la administración de carragenina	Dosis mg/kg p.o.	% de inhibición 2 horas después de la administración de caolín
Fenilbutazona	50	48	50	inactivo
Fenilbutazona	100	62	100	22
Fenilbutazona to de d-propoxifeno	50	51	50	19
Fenilbutazona to de d-propoxifeno	100	59	100	36

La actividad analgésica se ha determinado midiendo, en el ratón blanco, el incremento del umbral del dolor, (en voltios) con respecto a un estímulo eléctrico en la cola (según L. Paalzow - Svensk Farmaceutisk Tidkrift, 66, 860 (1962)).

T A B L A 4

Producto	Número de animales	Dosis mg/kg p.o.	Valor medio de variación de tensión que provoca la respuesta dolorosa al cabo de 90 minutos	Porcentaje de incremento de tensión al cabo de 90 minutos
Testigos	20		4,16	0
Propoxifeno	20	19	4,51	10
	20	31,6	4,79	17
	20	49,9	5,12	27,9
Fenilbutazona to de d-propoxifeno	20	40 (19)*	4,71	17,3
	20	63,2(31,6)*	5,28	28,0
	20	100 (49,5)*	6,15	50,3
Mezcla fenilbutazona y d-propoxifeno	20	40 (19)*	4,50	12,4
	20	63,2(31,6)*	4,75	16,8
	20	100 (49,5)*	5,20	26,05

385655



1970

1 * entre paréntesis figura el peso de la fracción propoxifeno.

5 Los resultados de este ensayo indican que la actividad analgésica del fenilbutazonato de d-propoxifeno se encuentra 90 minutos después de la administración:

- superior a aquella de la dosis equivalente a la fracción de d-propoxifeno;

- superior a aquella de la mezcla simple de los constituyentes en las mismas proporciones.

10 Se ha determinado igualmente la actividad analgésica mediante el ensayo de la placa caliente en los ratones albinos (según N.B. EDDY y D.J. LEINBACH J. Pharmacol Exptl. Thérap. 107 385 (1953) y los resultados llevados a un gráfico secuencial (según L. LISON "Estadística aplicada a la biología experimental") permiten establecer la superioridad o equivalencia del efecto analgésico de los dos medicamentos, comparados entre sí.

Las dosis experimentadas "per os" son:

20 - propoxifeno 75 mg/kg
- fenilbutazonato de d-propoxifeno 150 mg/kg (conteniendo 75 mg de d-propoxifeno).

25 El estudio de los gráficos secuenciales permite llegar a la conclusión que el fenilbutazonato de d-propoxifeno desarrolla una actividad analgésica que es estadísticamente superior a aquella del propoxifeno, 90 minutos después de la administración.

30 Se ha ensayado la tolerancia en la rata administrando a los animales los medicamentos durante 6 días, en dosis de 250 mg/kg por día mediante sonda gástrica; se ha

385655



NOV. 1970

1 sacrificado luego a los animales y sometidas a examen las mucosas gástricas para la determinación del grado de ulceración o irritación.

Los resultados se indican en la tabla n.º. 5.

5

T A B L A 5

<u>Substancia</u>	<u>Número de animales tratados</u>	<u>Dosis mg/kg p.o.</u>	<u>Resultados de la observación de la mucosa gástrica</u>
Fenilbutazona	10	250	6 casos de erosión de la mucosa gástrica; 2 casos de enrojecimiento con zonas hemorrágicas
Fenilbutazonato de d-propoxifeno	10	250	ninguna irritación

10

El fenilbutazonato de d-propoxifeno presenta entonces:

15

- una actividad anti-inflamatoria que, con la misma dosis corresponde a aquella de la fenilbutazona,
- la tolerancia gástrica del fenilbutazonato de d-propoxifeno es netamente mejor, en la misma dosis, que aquella de la fenil butazona.

20

Se puede decir que el fenilbutazonato de d-propoxifeno determina el mismo efecto terapéutico anti-inflamatorio de la fenilbutazona, sin sus efectos colaterales.

Ejemplo 1

25

A una solución de 339,5 g. de d-propoxifeno básico(1 mol) en 1 litro de etanol a 95º, se agregan 308,4 g (1 mol) de fenilbutazona en 2 litros de etanol a 95º. Se agrega a la solución, con agitación, 2,5 litros de agua; se hace enfriar en baño de hielo; desde la formación de los primeros cristales, se agregan 2,5 litros de agua y se continúa el enfriamiento; se filtra y lava con etanol a 40ºC.

30

Se obtienen 626 g de fenilbutazonato de d-pro



1970

385655

1 proxifeno.

P.F. : 82 - 84°C

Análisis: Fenilbutazona Calculado: 47,5; Encontrado 47,2

d-propoxifeno Calculado: 52,5; Encontrado 52,1

5 Ejemplo 2

A una solución de 339,5 g de d-propoxifeno básico (1 mol) en 1 litro de éter etílico, se agregan 308,4 g de fenilbutazona. Se concentra al vacío la solución obtenida hasta obtener una base densa; el residuo es disuelto en caliente con 1 litro de etanol a 95°; se agregan a la solución 300 ml. de agua y desde que comienza la cristalización, se adicionan 600 ml más de agua. Se hace enfriar en baño de hielo, se filtra y seca al vacío a 40°C.

10 Se obtienen 631 g de fenilbutazonato de d-propoxifeno.

15 P.F. = 82 - 84°C.

Ejemplo 3

20 Se disuelven 308,4 g (1 mol) de fenilbutazona en 2 litros de hidróxido de sodio 0,5N. Se agrega a esta solución una solución de 375 g (1 mol) de clorhidrato de d-propoxifeno en 1 litro de agua; se solidifica el aceite que se forma con agitación; se filtra y seca al vacío a 40°C.

25 Se obtienen 629 g de fenilbutazonato de d-propoxifeno.

P.F. = 81 - 85°C.

30 La nueva sal descriptiva anteriormente, fenilbutazonato de d-propoxifeno, tiene entonces en si misma una actividad medicamentosa cierta e interesante. Pero puede también ser asociada con un analgésico salicilado tal como la aspirina o metilsalicilamida (cresotamida) a fin de propor

385655



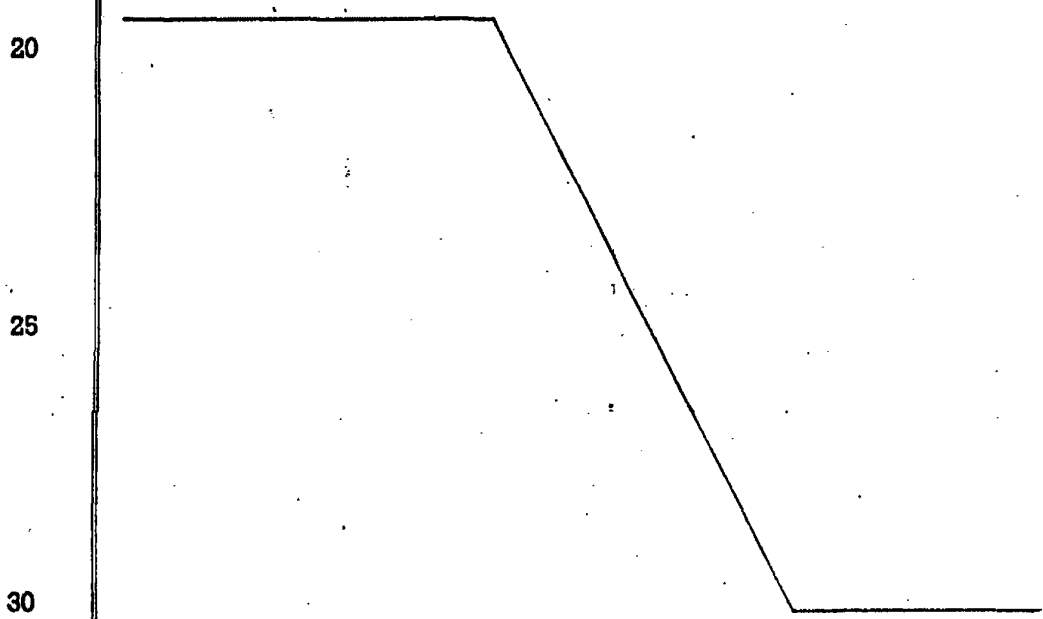
NOV. 1970

1 cionar un medicamento terciario en el cual el efecto es por
lo menos igual a aquel que se obtiene por mezcla de los
tres constituyentes d-propoxifeno, cresotamida y fenilbuta
5 zona. Evidentemente, en los nuevos medicamentos obtenidos,
el hecho de emplear en lugar de una mezcla de d-propoxifeno
-fenilbutazona, el fenilbutazonato de d-propoxifeno propor
ciona a estos medicamentos las ventajas descritas anterior
mente en el caso de reemplazo de una mezcla d-propoxifeno-
fenilbutazona por el fenilbutazonato de d-propoxifeno.

10 El interés terapéutico del agregado de la cre
sotamida al fenilbutazonato de d-propoxifeno se justifica
por los resultados de los experimentos farmacológicos efec
tuados.

15 1) Evaluación farmacológica de la actividad analgésica de
la asociación entre fenilbutazonato de d-propoxifeno y
cresotamida.

Ensayo de electroestimulación de la cola del razón según
la técnica ya mencionada.



385655



1970

T A B L A 6

Productos	Número de animales	Dosis mg/kg p.o.	Valor medio de la variación de tensión que provoca la respuesta dolorosa después de 90 minutos	Porcentaje de incremento de tensión después de 90 minutos
Fenilbutazonato	20	40	4,71	17,3
de d-propoxifeno	20	63,2	5,28	28,0
	20	100	6,15	50,8
Cresotamida	20	120	4,63	13,4
	20	189,6	4,96	21,5
	20	300	5,65	36,9
Cresotamida + Fenilbutazonato de d-propoxifeno	20	252,8 (189,6 + 63,2)	6,56	59,0

El análisis factorial demuestra que la mezcla de dos substancias desarrolla una actividad analgésica superior a aquellas obtenidas luego de una dosis igual a la fracción cresotamida y fenilbutazonato de d-propoxifeno respectivamente, e igualmente superior a la suma de las actividades obtenidas con cada constituyente, al cabo de 90 minutos de haberse administrado.

Ensayo de la placa caliente según la técnica anteriormente mencionada.

Las dosis administradas son:

Fenilbutazonato de d-propoxifeno	150 mg/kg
Fenilbutazonato de d-propoxifeno + cresotamida	250 mg/kg (62,5 + 187,5 mg/kg)
Cresotamida	250 mg



NOV. 1970

385655

1

El estudio de los gráficos secuenciales permite concluir que la actividad de la mezcla se encuentra, luego de 90 minutos de la administración oral superior a aquella del fenilbutazonato de d-propoxifeno, y de la cresotamida.

5

2) Evaluación farmacológica de la actividad anti-inflamatoria de la asociación feniltubazonato de d-propoxifeno y cresotamida.

10

Ensayo del edema de la pata de la rata con carragenina (según C.A. WINTER y Coll. Proc. Soc. Exp. Biol 111 544 (1962).

T A B L A 7

Producto	Dosis mg/kg p.o.	Porcentaje de inhibición del edema al cabo de 3 horas de administración
Cresotamida	187,5	25,8
Fenilbutazonato de d-propoxifeno	62,5	14,8
Mezcla	250	44,3

15

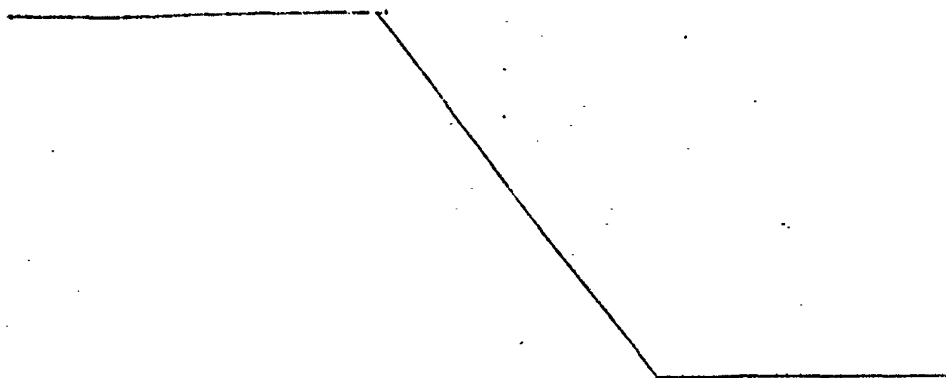
La mezcla posee una actividad anti-inflamatoria superior a aquella de los componentes tomados individualmente.

20

Ensayo de granuloma (según WINTER y PORTER J.A.P.A. Sci.Ed. 46.515 1957).

25

30



16
385655



1970

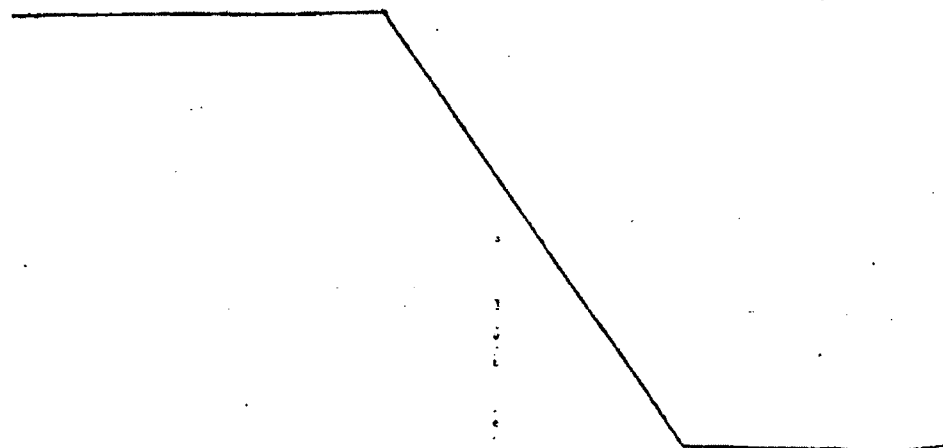
T A B L A 8

<u>Producto</u>	<u>Dosis mg/kg p.o.</u>	<u>Porcentaje de inhibición</u>
Cresotamida	30	21,3
	60	27,5
	120	32,6
	240	44,4
Fenilbutazonato de d-propoxifeno	20	18,91
	40	28,13
	80	37,6
<u>Mezcla</u>	<u>80 (60 + 20)</u>	<u>47,71</u>

Por lo tanto, para las dosis de cresotamida de 60 mg/kg
de fenilbutazona
to de d-propoxi-
feno de 20 mg/kg
de una mezcla de
ambos de 80 mg/kg

la actividad anti-inflamatoria de la mezcla es superior a
aquella de cada uno de los componentes tomados individual
mente.

En resumen la Patente de Introducción que se
solicita deberá recaer sobre las siguientes:



385655

16



1

REIVINDICACIONES

5

1. Procedimiento para la preparación de fenilbutazonato de d-propoxifeno, caracterizado porque se hace reaccionar en frío, en proporciones prácticamente equimoleculares, una solución de fenilbutazona y una solución de d-propoxifeno, seguido de cristalización.

10

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque los materiales de partida se encuentran disueltos en disolventes orgánicos.

15

3. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea una solución acuosa básica de fenilbutazona y una solución acuosa de clorhidrato de d-propoxifeno.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENILBUTAZONATO DE D-PROPOXIFENO".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de diecisiete páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 17 de noviembre de 1970

BERNARDO UNGRIA

P. P.

30