

388527



Ref. OC-601-Cas 4

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	F K

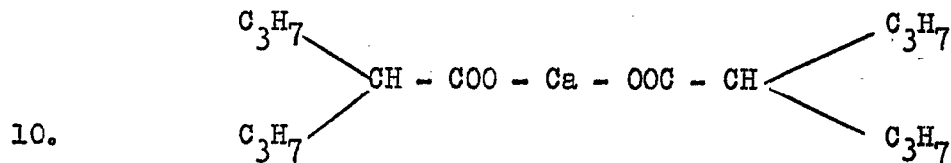
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIPROPILACETATO DE CALCIO DESTINADO A AUMENTAR EL NIVEL SANGUINEO DE CALCIO Y A FAVORECER LA RECALCIFICACION EN EL ORGANISMO HUMANO Y ANIMAL", a favor de la firma francesa LABORATOIRES J. BERTHIER, S.A, residente en 22, 24, 26, rue Prosper Mérimée GRENOBLE (Isère) FRANCIA.

- . -  
MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un nuevo medicamento especialmente útil para provocar en el organismo humano y animal un aumento del nivel sanguíneo de calcio y para favorecer la recalcificación.

5. El principio activo del medicamento de la invención es el dipropilacetato de calcio que corresponde a la fórmula siguiente:





# 388527

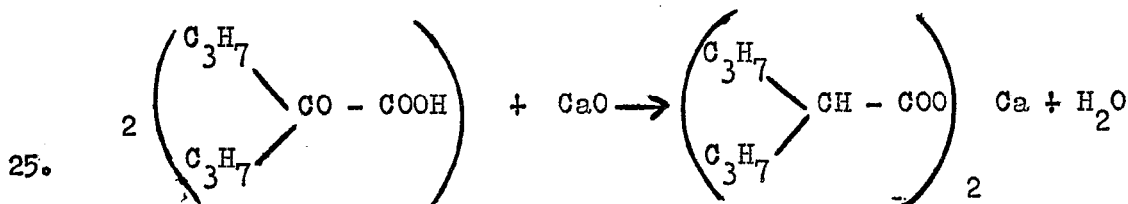
y que tiene un peso molecular de 326,1.

El procedimiento de preparación del principio activo así descrito constituye igualmente uno de los objetos de la invención.

5. Otro objeto de la invención es proporcionar un método de aumentar, en el organismo humano y animal, el nivel, sanguíneo de calcio y de favorecer la recalcificación, se ha comprobado que el medicamento a base de dipropilacetato de calcio, administrado, por ejemplo, bajo forma de comprimido, de solución inyectable o de solución bebible, crea
10. en un lapso de tiempo muy corto una calcemia elevada. Además, cuando se administra durante una duración prolongada, favorece la fijación y la incorporación ósea del calcio. Es particularmente recomendable para la formación y la re-
15. constitución del tejido óseo, especialmente para la consolidación más rápida de fracturas.

El dipropilacetato de calcio que constituye el principio activo del medicamento de la invención puede prepararse mediante procedimiento conocidos y en especial al

20. hacer reaccionar el ácido dipropilacético sobre sal, según el esquema siguiente:



Ya se conocen varias sales de calcio, minerales u orgánicas, utilizadas corrientemente en terapéutica, ta-



**388527**

les como el cloruro, el acetato, el glucoheptogluconato, el lactato y el glucogalactogluconato de calcio en donde el último es la sal de calcio más ampliamente empleada para fines terapéuticos en la hora presente.

5. Se han practicado ensayos farmacológicos con miras de comparar la eficacia, como agente capaz de aumentar el nivel sanguíneo de calcio y de favorecer la recalcificación, de la sal de calcio que constituye el principio activo del medicamento de la invención, con respecto a otras sales de calcio seleccionadas entre las citadas anteriormente.

En el curso de las explicaciones relativas a estos ensayos, se hará referencia, en ciertos pasajes, a los dibujos anexos en los cuales:

15. - La figura 1 es una gráfica que corresponde a la tabla III dada más adelante y que representa la calcemia en función del tiempo.

20. - La figura 2 es una gráfica que corresponde a la tabla II dada más adelante y que representa el nivel de calcio en un fémur en función del tiempo después de una fractura provocada.

25. - Las figuras 3, 4 y 5 son vistas que reproducen una parte de la radiografía de tres fémures, en el séptimo día después de una fractura provocada, sobre un animal testigo (figura 3), sobre un animal tratado mediante el glucogalactogluconato de calcio (figura 4), sobre un animal tratado mediante el dipropilacetato de calcio (figura 5).



388527

A) Estudio comparativo de la resorción del  $\text{Ca}^{++}$  y de la calcemia obtenida en relación a otras sales de calcio diferentes.

5. En lo que sigue, por razones de comodidad, se designará la sal de calcio que constituye el principio activo del medicamento de la invención por un número de código: B 39.65.

Los productos adoptados para la comparación con el B. 39.65 son las sales de calcio empleadas más corrientemente en terapéutica:

- 10.
- Cloruro de calcio,  $6\text{H}_2\text{O}$
  - Acetato de calcio
  - Glucogalactogluconato de calcio
  - Glucoheptogluconato de calcio
  - Lactato de calcio

15. Se utilizan ratas macho de cepa IFFA, de un peso de aproximadamente 200 gramos, adaptadas a la temperatura ( $25^{\circ}\text{C}$ ) así como a la alimentación de animales, y se someten a una dieta hídrica previa de 24 horas.

20. Todos los productos, en solución acuosa, se introducen por la sonda esofágica directamente en el estómago.

25. Se mide la calcemia en diferentes momentos después de la administración de los diferentes productos. El método de dosificación utilizado consiste en hacer la dosificación del  $\text{Ca}^{++}$  sérico mediante el complexon III. Este método de dosificación que apela al ácido etilen-diaminotetracético (EDTA), se describe en "Les Méthodes de la Chimie Analytique" de C. Charlot - 1961 - cuarta edición





# 388527

TABLA I

Calcemia en mg de  $Ca^{++}$  por litro de plasma después de la administración del producto

5. Producto sometido a la resorción por vía bucal a la dosificación de 5 mg/kg de elemento $Ca^{++}$	Tiempo transcurrido después de la administración (en minutos)							
	20	40	60	80	100	120	140	160
10. Suero fisiológico 1 cc	<u>Animales testigo</u>							
	116	100	100	110	100	107	106	106
15. B 39.65	<u>Animales tratados</u>							
	108	130	116	124	121	137,5	127	127
15. Cloruro de calcio $6H_2O$	106	127	127	120	115	106	110	100
	111	116	116	-	-	113	113	116
	119	110	95,4	116	-	108	96,4	111
	116	116	116	106	116	106	101	106
20. Lactato de Ca	116	114	116	116	116	97,5	95,4	97,5



388527

Resulta del examen de las cifras de esta tabla que el B 39.65, en solución acuosa, administrado en razón de 5 mg/kg de peso en elemento  $\text{Ca}^{++}$  por vía oral permite obtener un nivel medio de calcemia netamente superior al procurado por las otras sales de  $\text{Ca}^{++}$  utilizadas y que la resorción del calcio administrado bajo forma de dipropilacetato se efectúa de forma más eficaz que cuando el calcio se administra bajo forma de sales minerales u orgánicas empleadas corrientemente en terapéutica.

5. 10. B) Estudio comparativo de la fijación de  $\text{Ca}^{++}$  en el nivel óseo.

La comparación se ha efectuada entre el B 39.65 y el glucogalactogluconato de calcio, el cual, como se dice más arriba, es la sal de calcio más ampliamente utilizada en 15. terapéutica en la hora presente.

Se realiza en la rata una fractura experimental del fémur que se reduce a continuación con la ayuda de un aparato retentor. En el curso de la reparación, se acude a una movilización intensa del  $\text{Ca}^{++}$  en el nivel óseo. Esta movi- 20. lización se traduce (sin aporte externo) en una caída de la calcemia y en un aumento del nivel de  $\text{Ca}^{++}$  en el fémur.

Se utilizan tres lotes de 25 ratas "Oncins" (cepa IFFA) de un peso medio de 180 gramos en el inicio de la experiencia, adaptadas a la temperatura (25°C) y al ali- 25. mento del animal:

38 527



- el lote número 1 sirve de testigo y no recibe ningún tratamiento.
- el lote número 2 recibe 5 mg/kg de elemento  $Ca^{++}$  bajo forma de B 39.65, todos los días, por vía I.P. (intraperitoneal).
- 5. - el lote número 3 recibe 5 mg/kg de elemento  $Ca^{++}$  bajo forma de glucogalactogluconato de calcio, todos los días, igualmente por vía I.P.

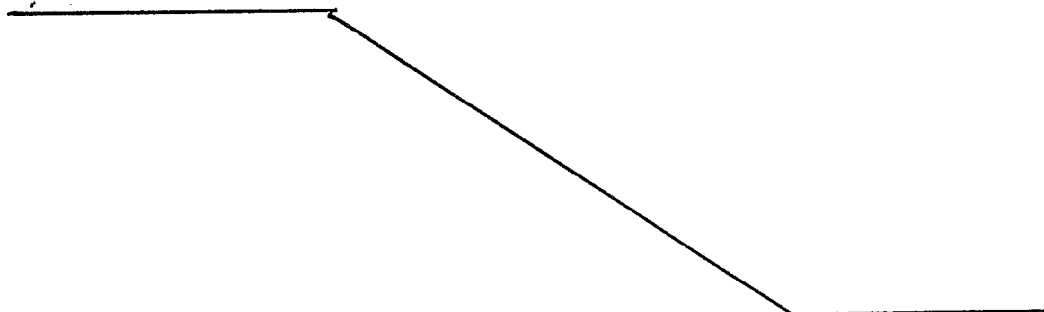
10. Se mide y se observa la calcemia y el nivel de  $Ca^{++}$  en el fémur, el día de la fractura y en los días que siguen, o sea el día 0 (el de la fractura) y los siguientes, 4, 11, 15, 18, 25, 29, 35.

15. Una verificación radiológica efectuada el séptimo día permite apreciar la importancia y el estado de calcificación del callo formado.

Los resultados se consiguen sobre las tablas II, III y IV que siguen. Además, las cifras de la tabla III y de la tabla II sirven para trazar gráficos (figura 1 y 2).

20. La figura 2 es la gráfica del nivel de Ca en el fémur, en mg de  $Ca^{++}$  para 100 mg de fémur fresco.

La figura 1 es la gráfica de la calcemia en mg de  $Ca^{++}$  por litro de plasma.





388527

TABLA II

Nivel de  $Ca^{++}$  en el fémur en mg de  $Ca^{++}$  para  
100 mg de fémur fresco.

5.	Dia de la fractura	Número de días después de la fractura							
		0	4	11	15	18	25	29	35
10.	<u>Lote número 1</u> Testigos	8,5	17,3	12	18,5	8,5	12,2	8	11
	<u>Lote número 2</u> B 39.65 40 mg/kg I.P.	8,5	19,5	9,5	14	13	13	14	14
15.	<u>Lote número 3</u> Glucogalacto- gluconato 75 mg/kg I.P.	8,5	17	8,5	11,8	11,8	12,2	10,5	12,3

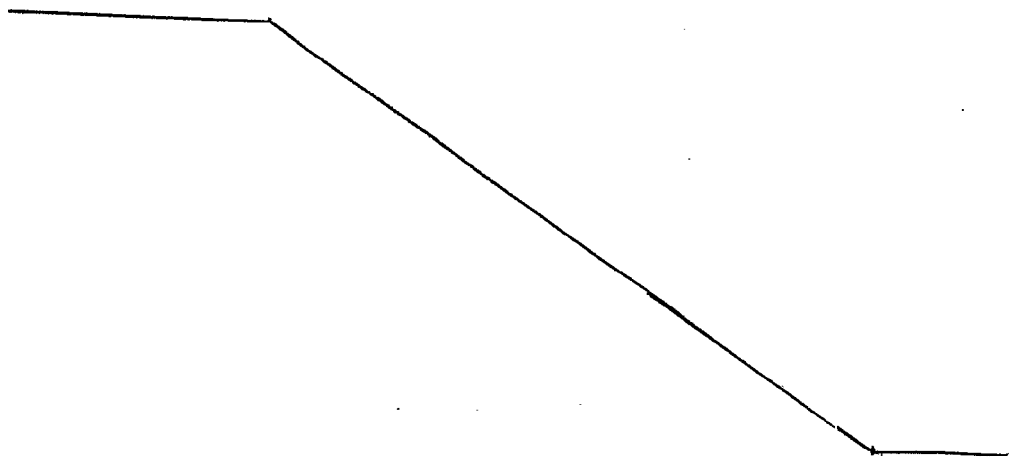


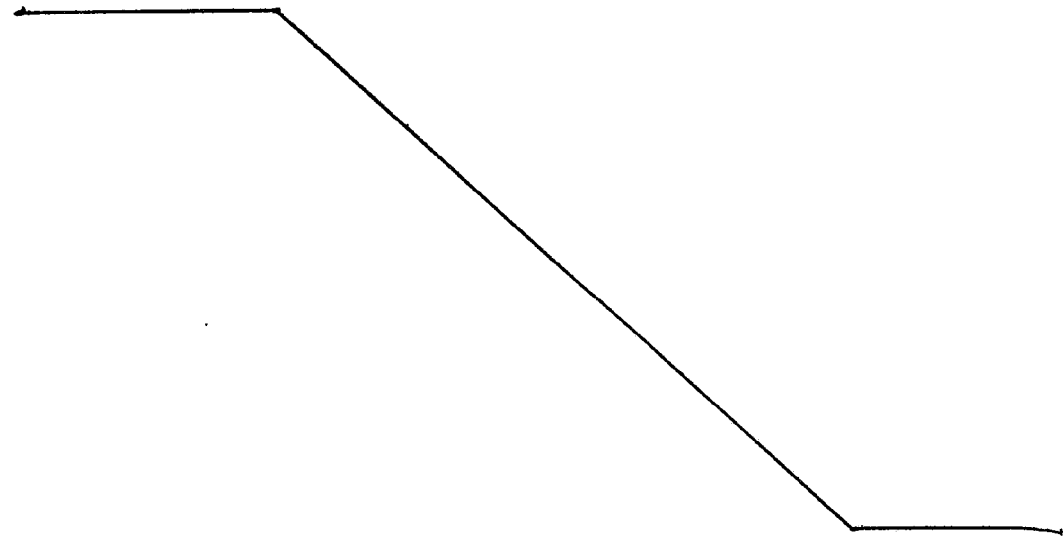


TABLA III

Calcemia en mg de Ca<sup>++</sup> por litro de plasma

5.  
10.  
15.

	Día de la fractura	Número de días después de la fractura						
		0	11	15	18	25	29	35
<u>Lote número 1</u>								
Testigos	100	93	98	112	100	104	103	
<u>Lote número 2</u>								
B 39.65 40 mg/kg I.P.	100	98	94	90	100	102	109	
<u>Lote número 3</u>								
Glucogalacto- gluconato Ca 75 mg/kg I.P.	100	78	96	105	120	100	98	



388527



TABLA IV

Variación de la cantidad de  $Ca^{++}$  incorporado al fémur en el curso de la reparación de la fractura (en portentaje)

	Reparación precoz	Consolidación	Reparación total
5.			
	Desde la fractura del onde día	Desde el 11 al 35 día	De la fractura al 35 día
10.			
	<u>Lote número 2</u>		
	B 39.65 40 mg/kg I.P.	+ 5,7	+ 38,9
			+ 24,1
15.			
	<u>Lote número 3</u>		
	Glucogalactogluconato de Ca 75 mg/kg I.P.	- 15,2	- 13,3
			- 14,1

Este cálculo se efectua en relación a las ratas testigo del lote número 1.

Los resultados de las tablas II, III y IV muestran que la primera fase de reparación de la fractura, hasta el 11 día se caracteriza por una utilización intensa del  $Ca^{++}$  plasmático para la recalcificación. Si se integra las curvas de fijación del  $Ca^{++}$  en el fémur de la figura 2 y las curvas de calcemia de la figura 1, se obtiene con el B 39,65 una calcemia y un nivel de  $Ca^{++}$  óseo superior al de los testigos y al de los animales tratados con el glucogalactogluconato.

388527



Durante la segunda fase (del 11 al 35 día) la incorporación de  $\text{Ca}^{++}$  es más fuerte que en las ratas tratadas mediante el B 39.65 con una calcemia que queda normal.

5. Los animales testigo y los animales tratados con el glucogalactogluconato de calcio tienen en este estado una fase de hipercalcemia, lo que es el signo de una utilización menos buena del  $\text{Ca}^{++}$  circulante.

10. En total, se puede decir que la fijación del calcio no ha aumentado por la administración del glucogalactogluconato de calcio, mientras que es netamente acrecentada mediante la administración del B 39.65.

15. Un control radiológico efectuado el séptimo día muestra netamente un inicio de formación y de reconstitución del tejido óseo con el lote número 2 tratado mediante el B 39.65 (ver figura 5), mientras que es inexistente en los lotes número 1 y número 3 (ver respectivamente las figuras 3 y 4).

20. La sal de la invención se muestra pues superior a la sal de  $\text{Ca}^{++}$ , utilizada más corrientemente (glucogalactogluconato de  $\text{Ca}^{++}$ ) para la fijación y la incorporación ósea de calcio.

25. Estos ensayos confirman los resultados obtenidos en el momento de los ensayos de resorción que muestran que bajo forma de dipropilacetato, el ion  $\text{Ca}^{++}$  es resorbido mucho mejor que bajo todas las otras formas minerales u orgánicas a las cuales se compara.

388527



El medicamento de la invención ha sido igualmente objeto de ensayos en terapéutica humana. Los resultados obtenidos en dos de estos ensayos se dan a continuación:

5. Don Hun... Georges, de 27 años de edad, fue víctima de un accidente de esquí que le ocasionó una doble fractura de la pierna derecha (tibia más peroné).

10. Tras reducción ortopédica, se trató al paciente todos los días durante 50 días, con la ayuda de dos comprimidos de un medicamento de la invención, dosificados a 50 mg de B 39.65.

15. Al cabo de este tiempo, el control radiológico mostró la formación de un callo importante y bien calcificado, pudiéndose colocar un vendaje escayolado para andar, durante 30 días, al cabo de los cuales se obtuvo la consolidación definitiva.

20. Doña Mes... Ivonne, de 55 años de edad, vino a consulta a causa de dolores articulares y óseos difusos de las piernas. El examen radiológico mostró una descalcificación general de los miembros inferiores, consecuencia probable de perturbaciones endocrinas de la menopausia.

25. Se le prescribe durante dos meses tres comprimidos por día del medicamento de la invención dosificados a 50 mg de B 39.65. Al cabo de este tiempo, un nuevo examen radiológico muestra una mejora espectacular de la densidad de la trama ósea con desaparición de numerosas zonas de osteoporosis.



El procedimiento de preparación del dipropilacetato de calcio que constituye el principio activo del medicamento de la invención puede ilustrarse de forma no limitativa mediante el ejemplo siguiente:

5. Ejemplo 1

10. En un reactor, se mezcla 4.000 gramos de agua depurada y 29.5 gramos de cal viva. Se agita. Se calienta hasta 70°C, luego se introduce 144 gramos (1 mol) de ácido dipropilacético. Luego se eleva la temperatura hasta 80-90°C y se mantiene esta temperatura durante 4 horas. Luego se filtra sobre una fritada de vidrio y se concentra lo filtrado en seco en un evaporador bajo vacío ( $p = 100$  mm Hg) - temperatura del baño 80°C. El residuo se toma de nuevo bajo agitación durante 2 horas en 120 gramos de acetona. Se escurre, se enjuaga con 30 gramos de acetona. Por último se seca en la estufa bajo vacío hasta un peso constante ( $p = 200$  mm Hg) - temperatura 80°C. Así se obtienen 107 gramos de dipropilacetato de calcio. Rendimiento de la reacción : 65,5%.

20. El medicamento que forma el objeto de la invención se presenta de preferencia bajo forma de comprimidos que contienen de 50 mg a 500 mg de dipropilacetato de calcio o de soluciones inyectables o bebibles que contienen de 0,5% a 2,5% de dipropilacetato de calcio.

25. Ejemplo 2

Comprimido

Dipropilacetato de calcio 250 mg.

Estearato de magnesio 30 mg

Talco 20 mg

388527



Diocetil-sulfosuccinato de sodio 2 mg  
Almidón de maiz cantidad suficiente para formar  
un comprimido de 330 mg

Ejemplo 3

5. Solución inyectable al 2%  
Dipropilacetato de calcio 2 gramos  
Agua destilada cantidad suficiente para formar  
100 cc

Ejemplo 4

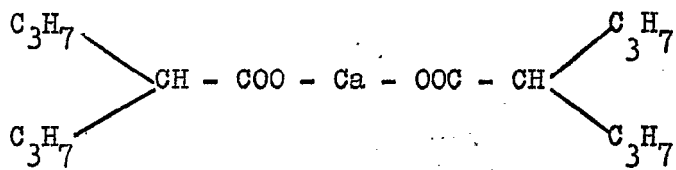
10. Solución al 2% para administración por vía bucal  
Dipropilacetato de calcio 2 gramos  
p-hidroxibenzoato de metilo 75 mg  
p-hidroxibenzoato de propilo 75 mg  
15. Agua destilada cantidad suficiente para formar  
100 cc.

- . -

N O T A

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente francesa nº 70 06583 del 24-2-70.

25. 1.- Procedimiento para la preparación de dipropilacetato de calcio destinado a aumentar el nivel sanguíneo de calcio y favorecer la recalcificación en el organismo humano y animal, correspondiente a la fórmula:



MCE

388527



y que presenta un peso molecular de 326,1, caracterizado en que se hace reaccionar ácido dipropilacético con una disolución o suspensión de cal viva en agua, manteniendo la mezcla reaccional en agitación durante varias horas a una temperatura inferior a

5. 100° C, se filtra, se concentra el filtrado obtenido, se recoge bajo agitación con acetona el residuo formado y se elimina la acetona por secado bajo vacío hasta peso constante.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre el ácido dipropilacético y la disolución o suspensión de cal viva en agua tiene lugar a una temperatura comprendida entre 80 y 90°C

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el secado tiene lugar a una temperatura de 80°C bajo una presión de 200 mm de Hg.

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se adiciona al dipropilacetato de calcio un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5.- Procedimiento para la preparación de dipropilacetato de calcio destinado a aumentar el nivel sanguíneo de calcio y a favorecer la recalcificación en el organismo humano y animal.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara acompañadas de los dibujos reglamentarios.

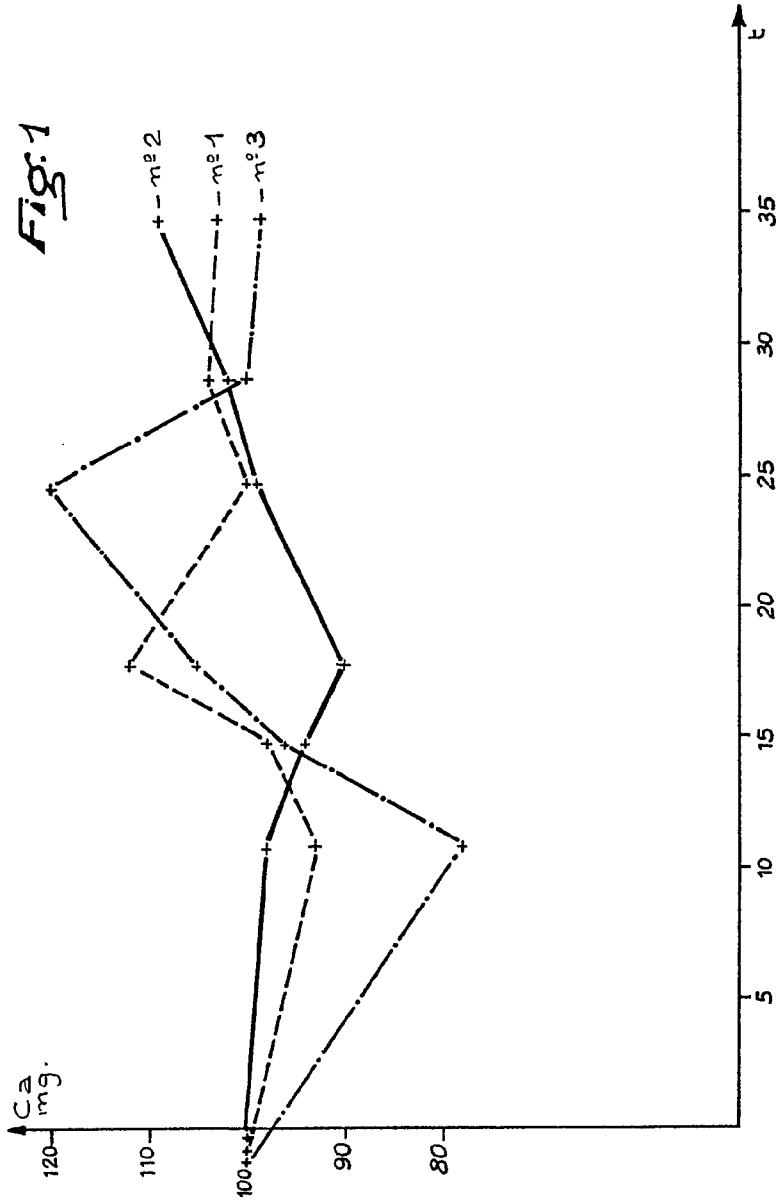
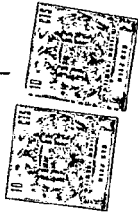
Madrid, a  
m JAIME ISERN  
p.a. p. p.

Firmado: FELIPE PRIETO

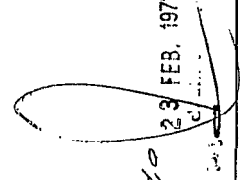
MGE

388527

388527



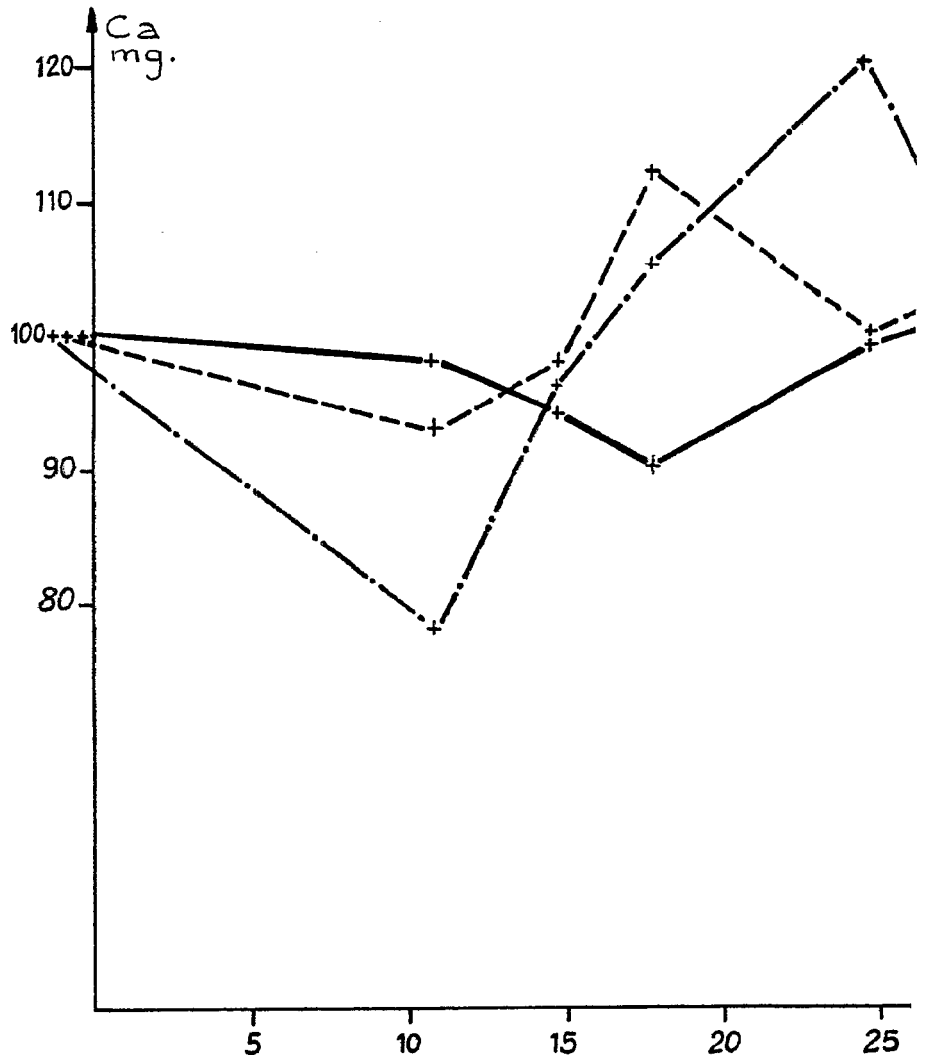
Madrid 23 FEB. 1971 P.O.



CC-601-5054

R/S LABORATOIRES J. BERTHIER S.A.

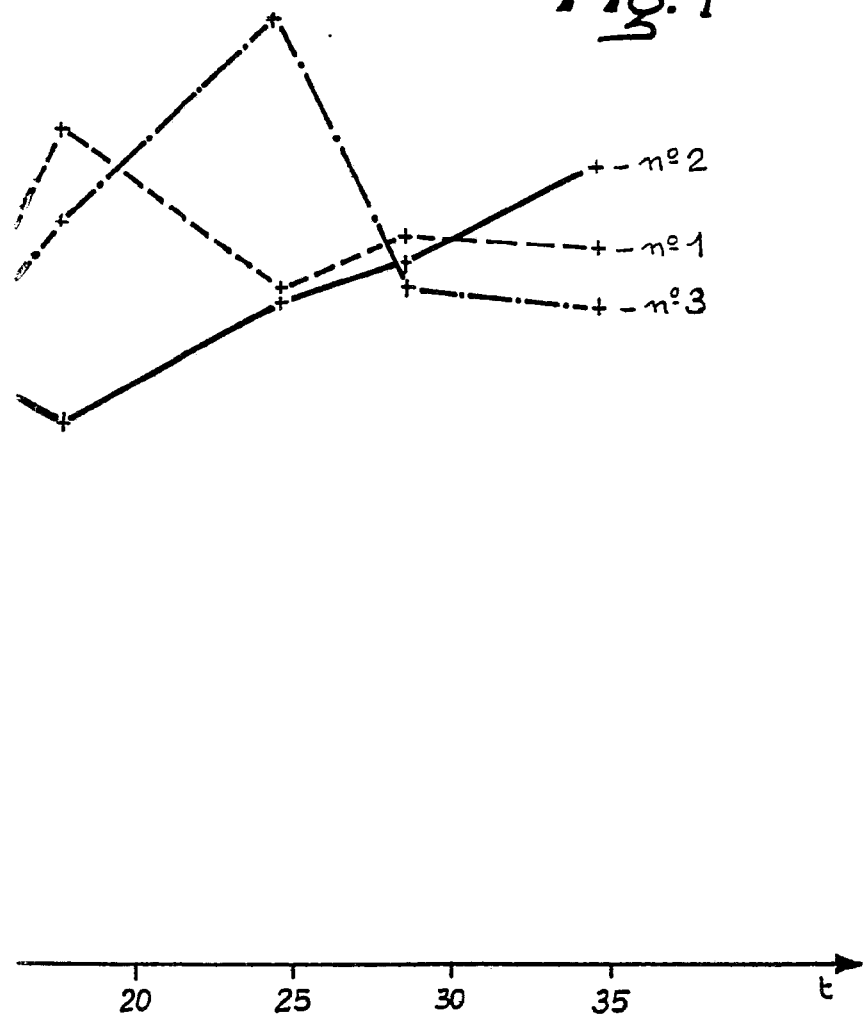
388527



388527



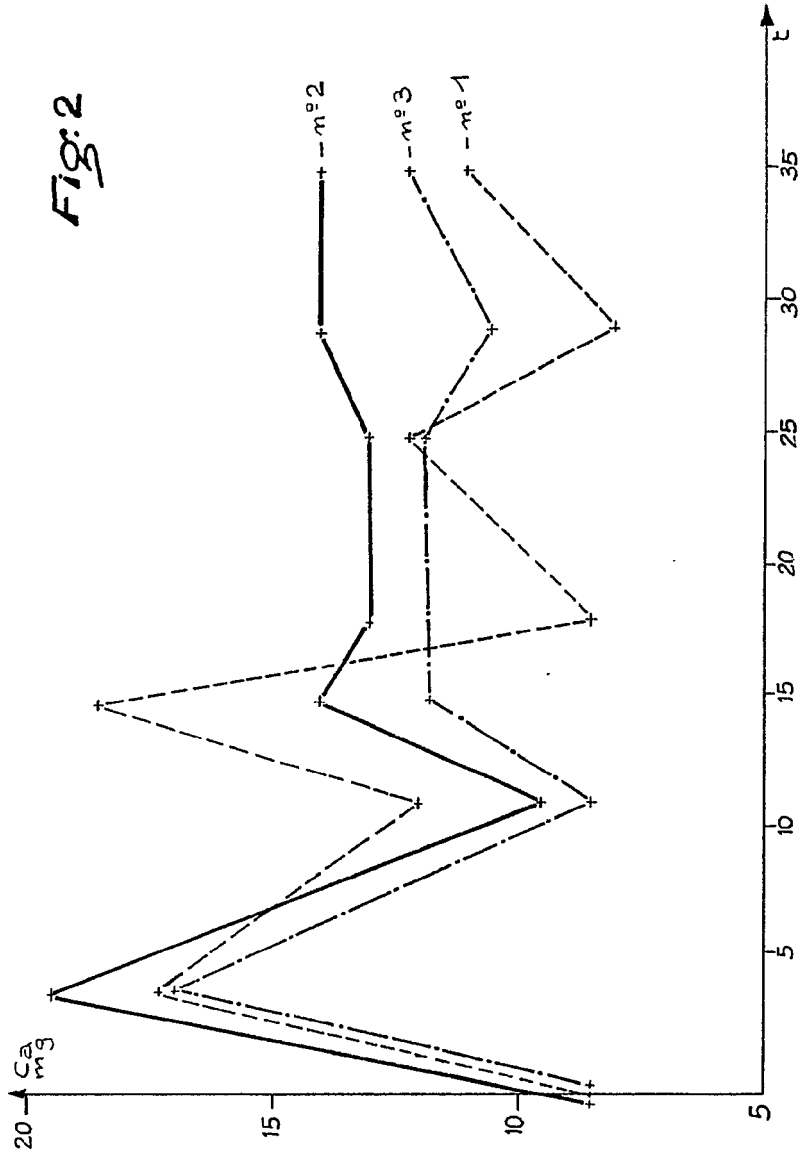
Fig. 1



Madrid, 23 FEB. 1971  
p.a.  
[Signature]

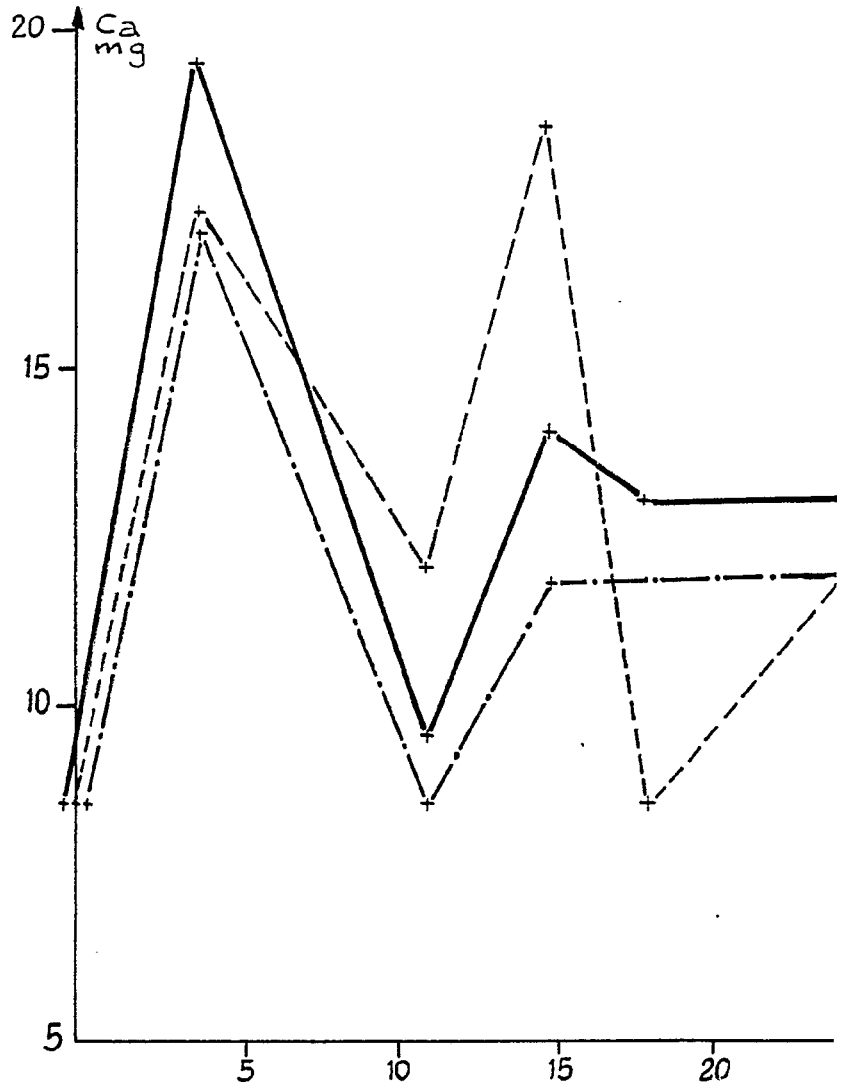
388527

388527



Madrid 23 FEB 1971  
P.A.

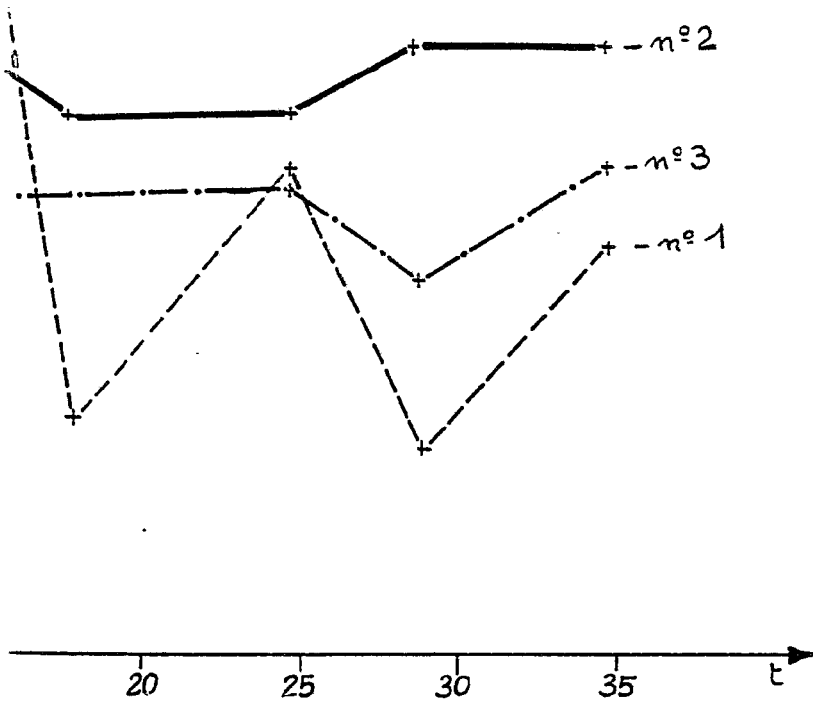
388527



388527



Fig:2



Madrid, 23 FEB. 1971  
p.a.



OC 607-Cos 4

R/S LABORATOIRES J. BERTHIER S.A.

388527

3Hojas-Hoja 3



Fig. 3

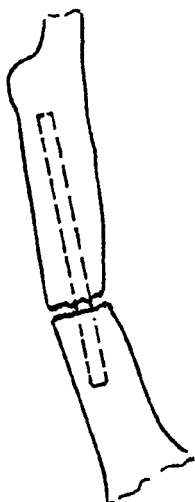


Fig. 4

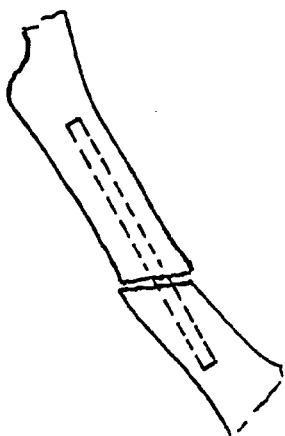
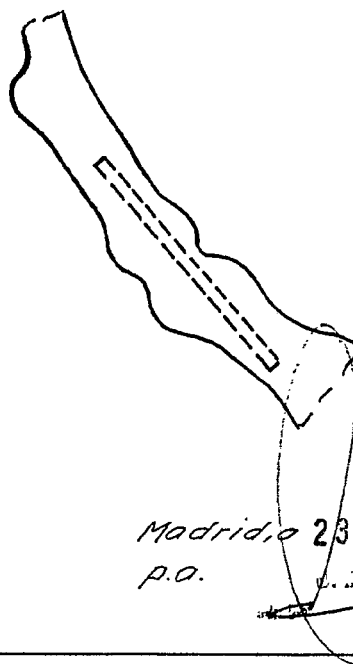


Fig. 5



Madrid, 23 FEB. 1971  
P.O.