

Case ZB 30.



**410181**

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D//A61K

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TEOBROMINAÇETATO DE PROPOXIFENO", a favor de la firma suiza WHITEFIN HOLDING S.A., residente en LUGANO (Suiza) Via C. Cattaneo 9.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos compuestos dotados de actividad terapéutica, al procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5. Sabido es que el propoxifeno posee actividad analgésica (Merck Index, VIII ed. pág. 875). Asimismo, se sabe (Patente británica 1.081.105) que la actividad analgésica del propoxifeno puede ser mejorada mediante la adición de otro compuesto analgésico, o sea la butazona.
10. Por el contrario no se conoce ningún derivado

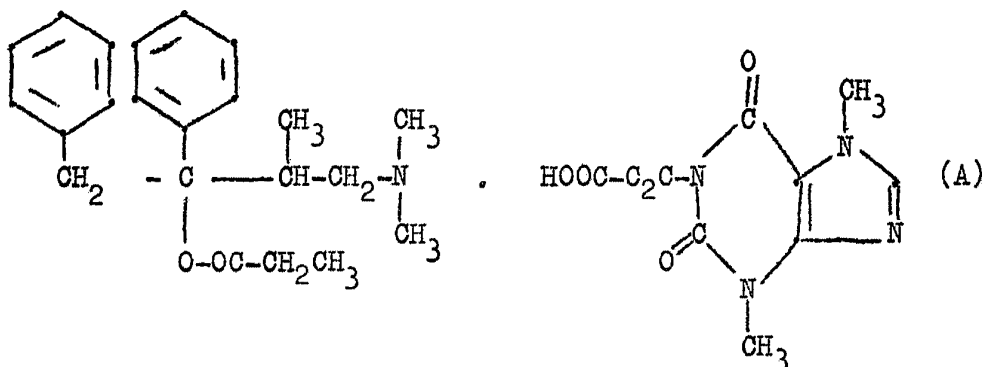


de propoxifeno que tenga una actividad superior a la del propoxifeno, ni tampoco un compuesto, sea cual fuere, capaz de actuar como un sinérgico para el propoxifeno.

- 5. Ahora se ha descubierto que si se hace reaccionar propoxifeno con ácido teobrominacético (siendo este último compuesto un diurético bien conocido, totalmente desprovisto de actividad analgésica alguna -Merck Index, VIII Ed., pág. 1033), se obtiene un compuesto que tiene una actividad analgésica acusadamente superior que la del propoxifeno.
- 10.

El nuevo compuesto, según el invento, es el teobrominoacetato de alfa-d-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-propioniloxi-butano de la fórmula

15.



20.

25.

El nuevo compuesto, de conformidad con el presente invento, puede prepararse disolviendo el propoxifeno y el ácido teobrominacético en un disolvente orgánico anhidro que puede eliminarse por evaporación bajo vacío o en un disolvente orgánico anhidro en donde los productos

410181



de partida son solubles mientras que el producto final es insoluble; de este modo el producto final puede separarse por filtración.

5. Mas concretamente, el nuevo compuesto puede prepararse de conformidad con el procedimiento siguiente:

Se disuelven, con calentamiento, 330 g (0,96 moles) de propoxifeno en 3000 cc de etanol absoluto.

10. A la solución así obtenida se adicionan, de una vez, 229 gramos (0,96 moles) de ácido teobrominacético. La mezcla se agita con calentamiento hasta la ebullición incipiente, obteniéndose de este modo una completa disolución que se filtra en caliente bajo ligero vacío.

15. Se introduce el filtrado en un evaporador giratorio y se elimina por completo el etanol a 70°C bajo vacío (30 Tor ).

20. El residuo final cristalino e incoloro así obtenido se seca al alto vacío a 40°C durante 12 horas. Punto de fusión: en un capilar abierto y con una rapidez de calentamiento de 3° por minuto funde, sin descomposición, entre 88° y 92°C. El punto de fusión en el diagrama de equilibrio es de 91,2°C.

Poder rotatorio a 25°C : +37,5° ± 1,5° (c = 1% en agua).

25. La comparación entre la actividad analgética de los nuevos compuestos, según el presente invento (A), y la del propoxifeno se ha llevado a cabo mediante los ensayos de alargamiento (Koster R. et al; Fed. Proc. 1959, 18,412), del movimiento de la cola de ratas (Bass W.B., Wander Brook M.J., J.A.Ph.A., 1952, 41, 569) de Randall-Selitto en ratas (Randall L.O., Selitto J.J.,



Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 111,409).

Los resultados de los ensayos anteriores se resumen en la Tabla 1 y se han trazado en los gráficos que se exponen más adelante y que se identifican como figuras 1 a 5.

Figura 1 - Alargamiento: relación dosis-efecto (A) (x - x) y de d-propoxifeno (• - •) por administración oral. Cada punto experimental representa el valor promedio de 9 ratones ensayados.

En esta figura la escala de la ordenada representa la inhibición % y la escala de la abscisa representa micromoles por kilo.

Figura 2 - Alargamiento: relación dosis-efecto de (A) (x - x) y de d-propoxifeno (• - •) después de administración subcutánea. Cada punto experimental representa el valor promedio de 9 ratones ensayados.

En esta figura la escala de la ordenada representa la inhibición % y la escala de la abscisa representa micromoles por kilo.

Figura 3 - Alargamiento: variación con el transcurso del tiempo de la actividad de (A) (x - x) y de d-propoxifeno (• - •) con administración subcutánea en dosis correspondientes a la  $DE_{50}$ . Cada punto experimental representa el valor promedio de 9 ratones ensayados. En esta figura la escala de la ordenada representa la inhibición % y la escala de la abscisa representa minutos.

410181



5. Figura 4 - Movimiento de la cola: relación dosis-efecto de (A) (x - x) y de d-propoxifeno (• - •). Cada punto experimental representa el valor promedio de 6 rayas ensayadas.

En esta figura la escala de la ordenada representa la inhibición % y la escala de la abscisa representa micromoles por kilo.

10. Figura 5 - Randall-Selitto : relación dosis-efecto del compuesto (A) (x - x) y de d-propoxifeno (• - •) mediante administración subcutánea. Cada punto experimental representa el valor promedio de 16 ratas ensayadas. En esta figura la escala

15. de la ordenada representa inhibición % y la escala de la abscisa representa micromoles por kilo.

20. Figura 6 - En esta figura se representa la curva promedio de tiempo-actividad y los resultados de los análisis estadísticos. La escala de la ordenada significa la diferencia en la intensidad de la dolencia (DID) y la escala de la abscisa significa horas.

25. Los resultados del análisis de la variación Kruskal-Wallis se indican en las dos líneas iniciales de cifras, siendo la primera línea en valor de "H" y el de la segunda el valor de "P". Los tres pares de líneas restantes corresponden a los resultados de la prueba U de Mann-Whitney con PL frente a PR, PL frente a Z.867 y PR frente a Z.867 respectivamente siendo la primera línea de cada par

410181



el valor de "Z" y la segunda el valor de "P".

Los signos que aparecen en las líneas de la gráfica representan lo siguiente:

- Placebo.....(N=31)
- 5. ⊗ d-propoxifeno.....(N=31)
- △ (A).....(N=31)

Ensayo de alar gamien- to del movi- miento de la cola Randall- Selitto	Administración  Via	DE/50			
		A		d-propoxifeno HCl	
		M/kg	mg/kg	M/kg	mg/kg
10.	oral	15.5	8.9	33.0	12.4
	s.c.	1.1	0.6	13.8	5.2
	s.c.	6.1	3.5	29.0	11.2
15.	s.c.	33.4	19.3	50.6	19.1

20. La administración del compuesto (A) a perros hambrientos, por vía oral y en dosis de 30 mg/kg ha revelado que no existe fenómeno de intolerancia.

El mismo resultado se ha obtenido administrando a perros, por vía subcutánea, 1 o 2 viales del compuesto (A), conteniendo cada vial 50 mg/cc de dicho compuesto.

25. Dosis únicas de hasta 2 mg/kg del compuesto (A), administradas a gatos narcotizados con cloralosa a través de la vena femoral, no han producido alteración de la presión sanguínea. En ningún caso se ha apreciado alte-

410181



ración de la respiración y de la regulación orto o para simpática.

5. La administración por perfusión a través de la vena femoral del compuesto (A) (250  $\gamma$ /kg/minuto), con respiración artificial, ha sido soportada durante unas tres horas para una dosis total equivalente a 45 mg/kg aproximadamente. Por lo que a la toxicidad aguda respecta, los ensayos se han llevado a cabo utilizando ratones y ratas de ambos sexos, machos y hembras.

10. Los valores de DL 50 se indican en la Tabla 2.

Tabla 2

Animal	sexo	Via de administración	DL <sub>50</sub>			
			(A)		d-propoxifeno.HCl	
			m <sup>M</sup> /kg	mg/kg	m <sup>M</sup> /kg	mg/kg
ratón	macho	oral	0,58	235 (251-435) (2)	0.48	182 (105-249)
	macho	s.c.	0.29	168 (151-186)	0.27	102 (95-109)
	macho	oral	0.72	420 (323-546)	0.52	195 (156-243)
	macho	s.c.	0.27	160 (110-232)	0.30	114 (95-136)
	macho	i.v.	0.06	34.8 (31.4-38.2)	0.059	22.5 (19.7-26.7)
	hembra	oral	0.70	405 (349-470)	0.61	230 (171-310)

25. Los valores entre paréntesis indican los límites fiduciaros al 95%, calculados según el método de Litchfield y Wilcoxon (J.Pharmacol. Exper. Therap., 1949, 96, 99).

410181



Por lo que a la toxicidad subaguda respecta, se han utilizado ratas machos tratadas con el compuesto (A) según el esquema siguiente:

5. Grupo A = 100 mg/kg/os por día durante 2 semanas  
Grupo B = 100 mg/kg/os por día durante 4 semanas  
Grupo C = 50 mg/kg/os por día durante 4 semanas

10. Al cabo del ensayo se han considerado los siguientes parámetros para cada animal: mortalidad, consumo de alimentos, peso corporal, examen macroscópico, peso de los órganos parenquimatosos, análisis de orina, análisis hemocromocitométrico y hematoquímico.

Ninguno de los animales tratados ha revelado una variación significativa con relación a los animales de control para los parámetros considerados.

15. La actividad analgésica del compuesto (A) ha resultado, asimismo, en los ensayos clínicos, superior a la del clorhidrato de d-propoxifeno.

Se administró a 93 pacientes del sexo hembra afectados de dolencias post-operatorias:

20. - 83 mg de clorhidrato de d-propoxifeno  
- 130 mg (dosis equimolecular) del compuesto (A)  
- placebo de idéntica apariencia.

25. Cada tratamiento se llevó a cabo administrando 2 cc de solución estéril de los compuestos contenidos en dos viales idénticos, con una clave única. La administración se efectuó por vía intramolecular. Esta vía de administración se ha preferido como apropiada para pacientes en condiciones post-operatorias.

A los pacientes se les asignó uno de los tres

410181



grupos de tratamiento al azar, con el fin de obtener tres grupos conteniendo cada uno 31 sujetos.

5. Los grupos fueron homogéneos, de modo que no existiera diferencia significativa en cuanto a las características esenciales respecta, como sexo, edad, peso corporal, tipo de operación e índice inicial de la intensidad de la dolencia.

10. La mayoría de las operaciones fueron istereoectomía y ovariectomía. El ensayo se llevo a cabo como un ensayo de doble ciego:

15. Las composiciones se administraron al cabo de unas dos horas después de finalizada la operación; la intensidad de la dolencia de los pacientes se determinó por medio de un cuestionario normalizado antes del tratamiento y después del tratamiento con intervalos de tiempo regulares y predeterminados.

20. La intensidad de la dolencia se evaluó según los índices siguientes:  
sin dolencia: índice 0; ligera dolencia: índice 1; dolencia moderada: índice 2; dolencia intensa: índice 3; dolencia muy intensa: índice 4.

25. La intensidad promedio de la dolencia antes de cualquier tratamiento fue idéntica para los tres grupos (el valor promedio fue de 2,93 para el grupo del placebo; 3,09 para el grupo del clorhidrato de d-propoxifeno y 2,90 para el grupo tratado con el compuesto (A).

Como medida de la actividad analgésica se utilizó la diferencia en la intensidad de la dolencia (DID) en cada paciente, en cada intervalo de tiempo después



del tratamiento, tomando como referencia la intensidad inicialmente evaluada.

5. La comparación global de los tres tratamientos, con referencia a los índices promedio (DID) en cada hora, se analizó en forma estadística analizando la variación en un sentido según Kruskal-Wallis.

10. Cuando los datos de los análisis estadísticos lo justificaron se llevaron a cabo tres comparaciones relacionadas (cada tratamiento activo frente al placebo y frente al otro tratamiento activo) según el ensayo de Mannwhitney.

Se utilizó la probabilidad  $P \leq 0,05$  como el nivel de significancia estadística.

15. Los métodos estadísticos antes citados han sido ya utilizados por Bloomfield y colaboradores (Clin. Pharm. & Ther. 11, 747-754, 1971) en un análisis análogo de actividad analgésica.

20. La curva promedio de tiempo-actividad y los resultados de los análisis estadísticos se ofrecen en la gráfica de la figura 6. Como puede apreciarse se observa una diferencia significativa global entre los diversos tratamientos en la 1ª, 2ª y 3ª hora después de la administración.

25. Con las condiciones experimentales consideradas el clorhidrato de d-propoxifeno aparece notablemente más eficaz que el placebo tan solo a la primera hora después de su administración. El compuesto (A) ha probado ser significativamente más efectivo que el placebo en la 1ª, 2ª y 4ª hora, indicando así una superior

410181



intensidad y duración de la actividad con respecto al clorhidrato de d-propoxifeno.

Con las condiciones adoptadas no se aprecian efectos secundarios significativos para ninguno de los

5. tratamientos desarrollados.

Asimismo, los resultados de otros ensayos clínicos llevados a cabo con el compuesto (A) en la sintomatología de dolencias de origen distinto (por ejemplo cancer, post-alumbramiento, artritis, cólico renal)

10. indican que el compuesto (A) es un analgésico más eficaz y con una actividad mas prolongada que el clorhidrato de d-propoxifeno ya sea mediante administración parenteral como oral.

Los nuevos compuestos de conformidad con el

15. invento pueden administrarse por vía oral, parenteral o rectal y puede adicionarse a los diluyentes, asi como a los aditivos sólidos o líquidos utilizados normalmente en la industria farmacéutica para preparar /<sup>todas</sup> las composiciones farmacéuticas apropiadas para dichas vias de administración, como son pastillas, píldoras revestidas

20. con azúcar, cápsulas, supositorios y viales.

A continuación se indican algunos ejemplos de estas composiciones:

EJEMPLO 1

25. Cápsulas para ingestión oral

Composición de cada cápsula

- compuesto (A) 100 mg
- gel de sílice micro  
nizado poroso 20 mg

410181



- talco 5 mg

5. En una mezcladora cúbica se introducen 350 gramos del compuesto (A) y 70 g de gel de sílice micronizado poroso y se mezclan durante 15 minutos. A la mezcla así obtenida, después de pasar dos veces a través de un tamiz a 200m/cm<sup>2</sup>, se adicionan 17,5 g de talco y se mezcla el conjunto de nuevo durante 15 minutos más en una mezcladora cúbica.

10. Con la mezcla anterior se llenan casi 3500 cápsulas de gelatina dura del número 4.

EJEMPLO 2

Solución para la inyección parenteral

Composición por cada vial

- |     |   |           |
|-----|---|-----------|
| 15. | - compuesto (A)   | 139,75 mg |
|     | - clorhidrato de lidocaina. H <sub>2</sub> O            | 10,75 mg  |
|     | - ácido clorhídrico 6 N, cantidad suficiente hasta pH = | 4         |
|     | - propilenglicol  | 1,72 cc   |
|     | - agua para inyección c.s. hasta                        | 2,15 cc   |

20. Se disuelven, con agitación y a la temperatura ambiente, 209.625gramos del compuesto (A) y 16.125 g de clorhidrato de lidocaina en 3 litros de disolvente constituido por 80 partes por volumen de propilenglicol y 20 partes por volumen de agua para inyección.

25. Se adiciona ácido clorhídrico 6 N hasta obtener un pH = 4 y luego se ajusta el volumen de la solución a 3,225 l con el mismo disolvente. Se filtra a través de una membrana esterilizadora de 30 micras y se introducen 2,15 cc de solución en cada vial de vidrio incoloro.

30. De este modo se obtienen 1500 viales que se esterilizan a 121°C, durante 20 minutos, en una autoclave.

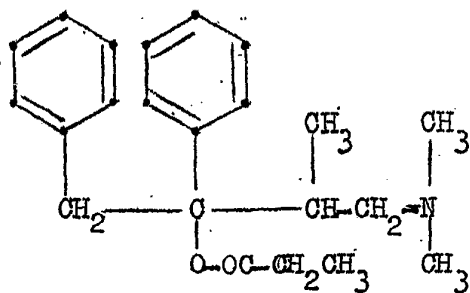


## N O T A

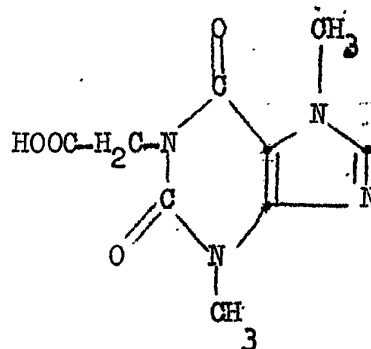
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 33.121 A/71 del 30-12-71.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de teobromi-  
acetato de propoxifeno, más concretamente del teobrominace-  
tato de alfa-d-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-propio-  
niloxi-butano de la fórmula

10.



15.



20.

que presenta alta actividad analgésica, caracterizado por  
hacerse reaccionar, en un medio disolvente orgánico anhidro,  
de preferencia en etanol absoluto, propoxifeno y ácido teo-  
brominacético en proporciones equimoleculares, elevándose  
la temperatura del medio reaccional hasta la de ebullición  
y manteniendo la masa en agitación hasta la completa diso-  
lución de los reactivos, con filtración subsiguiente

25.

y eliminación del disolvente bajo vacío.

2.- Procedimiento para la preparación de teobromin-  
acetato de propoxifeno.

U



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Diciembre de 1972

p.a.