



414076

Int. Cl.:	A61K 1

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE UNA PATENTE DE INVENCION POR VEINTE AÑOS EN ES
PAÑA, A FAVOR DE SERVOMED ARZNEIMITTEL GMBH, DE
NACIONALIDAD ALEMANA, RESIDENTE EN 29 OLDENBURG
(ALEMANIA), Altburgstr. 17

S o b r e

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PRODUCTO ANTIRREUMATICO
CON ALTO PODER ANALGESICO.

414076



414076

La presente invención hace referencia a un procedimiento para la obtención de una mezcla medicamentosa con acción antirreumática y analgésica.

5.- Se sabe, desde la síntesis por parte de H. Stenzel, en el año de 1946, que la Fenilbutazona (1,2-Difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina) posee una eficacia analgésica y antirreumática. Desde entonces, se considera la Fenilbutazona, junto a los esteroides, como el antirreumático más eficaz. El empleo de la Fenilbutazona en dosis activa se ve complicado, sin embargo, por importantes efectos secundarios debido a su influencia inhibidora de determinadas reacciones enzimáticas del organismo.

10.-

Se sabe, además, que estos efectos secundarios pueden evitarse mediante una dosis reducida de Fenilbutazona en combinación con un analgésico.

15.-

En la memoria de patente británica 1 081 105 se postula un medicamento con efecto antiinflamatorio y analgésico, compuesto de una mezcla de butazona (1-fenil-3,5-dioxo-4-n-butil-butazolidina) y d-propoxifeno (1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutazona-hidrocloruro), en el que el efecto analgésico del d-propoxifeno se vé potenciado por la combinación con butazona. Se sabe, además, por esta memoria de patente, que esta potenciación no se produce en las combinaciones de la Fenilbutazona con el propoxifeno, siendo también inapropiadas como medicamentos estas combinaciones. Por otra parte, existe, sin embargo, desde hace mucho tiempo, una demanda generalizada de combinar precisamente la Fenilbutazona, debido a su efecto antirreumático, muy poderoso en combinación con la butazona, con analgésicos para conseguir un efecto de potenciación.

20.-

25.-

30.-



5.- Sin embargo, hasta ahora el efecto de potenciación de la Fenilbutazona solamente ha podido conseguirse en combinación, por ejemplo con la morfina, la codeína o la metadona. Estas combinaciones presentan, no obstante, el inconveniente de que pueda crarse hábito en el paciente, por cuyo motivo son menos deseables.

10.- Es propósito de la presente invención, por consiguiente, la creación de un medicamento con base de Fenilbutazona, en el que se conserve el conocido efecto antirreumático de la Fenilbutazona, consiguiendo al mismo tiempo un superior poder analgésico, con reducción simultánea de las dosis, para eliminar o por lo menos reducir los conocidos efectos secundarios.

15.- En contraste con la conocida opinión de que las combinaciones de Fenilbutazona con el propoxifeno, como medicamento, son inapropiadas, el problema queda resuelto ahora de forma sorprendente, aprovechando la circunstancia de que la mezcla medicamentosa se compone de Fenilbutazona y de Dextropropoxifeno.

20.- Al realizarse una aplicación simultánea de Fenilbutazona y de Dextropropoxifeno, se consigue una potenciación extremadamente elevada del efecto analgésico y un retraso complementario de esta analgesia. De esta manera, se hace posible mantener las dosis terapéuticas de los diferentes componentes que intervienen en la mezcla, dentro de márgenes tan reducidos, que pueden eliminarse en gran manera los conocidos efectos secundarios.

25.- A continuación se explica la invención con mayor detalle, a la vista de ejemplos descriptivos.

30.- Experiencias seriadas en ratones, en aplicación de



la prueba de writhing; han demostrado que pueden obtenerse resultados particularmente buenos cuando la mezcla medicamentosa se compone de Dextropropoxifeno y Fenilbutazona, en una relación molar de 1:2. Para poner de manifiesto este resultado, se resumen tabularmente a continuación alguno de los valores obtenidos a título de ejemplo. Estos expresan la eficacia de las diferentes mezclas, referidas a la relación molar de 1:2, en porcentajes.

TABLA I

10.- Valores recíprocos del ED₅₀ de la mezcla única de Dextropropoxifeno-HCl/Fenilbutazona en %, referidos al ED₅₀ de la mezcla con la relación molar 1:2 = 100% (prueba de writhing en ratones)

Relación molar			
15.-	d-Propoxifeno/ <u>Fenilbutazona</u>	45'	90'
	1:16	57%	75%
	1:8	81%	85%
	1:4	94%	97%
20.-	1:2	100%	100%
	1:1	74%	98%

25.- Esta mezcla óptima con una relación molar de Fenilbutazona/Dextropropoxifeno = 2:1, reveló en las experiencias que se indican a continuación, nuevos e interesantes efectos farmacológicos:

30.- En la prueba de analgesia (writhing en ratones), el Dextropropoxifeno en mezcla con Fenilbutazona (B) demostró bajo condiciones óptimas, en comparación con el Dextropropoxifeno aislado (A), una analgesia multiplicada hasta 4,2 veces, como revela una comparación de los valores de ED₅₀ de A y de B

414076



180 minutos después de la aplicación oral. La relación con los diferentes momentos se reproduce en la tabla 2.

ED₅₀, en prueba writhing sobre ratones, 15-240 minutos después de la aplicación oral de las sustancias A, C, y

5.- D (valores correspondientes a B calculados a partir de C.)

Sustancias	15	30	60	120	180	240
A - Dextropropoxifeno	24	23	31	71	135	150
B - Dextropropoxifeno en mezcla calculada según C	13	11	16	27	32	37
10.- C - Mezcla de Dextropropoxifeno/ Fenilbutazona, relación molar 1:2	33	30	53	72	85	97
D - Fenilbutazona	350	360	390	650	650	900

ED₅₀ en mg/kg de peso corporal

15.- duracion de los efectos (minutos)

La amplificación de los efectos así demostrada en relación con los tiempos diferentes, calculada a partir de los valores correspondientes a ED₅₀ de la tabla 2, se pone de manifiesto en el diagrama 1.

20.- Diagrama I

Amplificación de los efectos representada en forma de factor, según comparación de los ED₅₀ de A y B en la tabla 2

Factor de potenciación

25.-

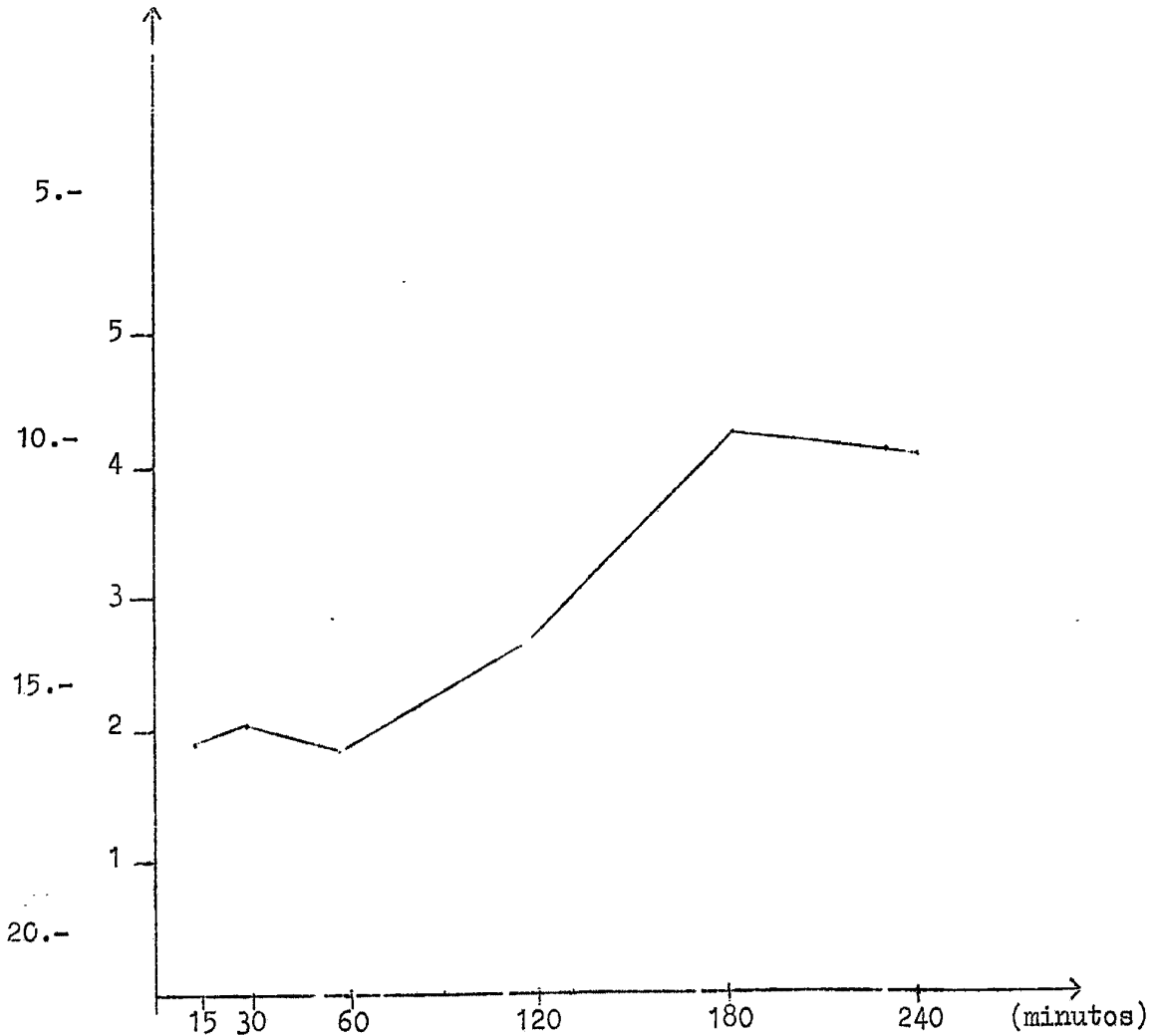
30.-

5

14-5-76

-6-

414076



25.- Al mismo tiempo, el diagrama I acredita un nuevo efecto interesante para tratamiento:

30.- 37 mg de hidrocloreuro de Dextropropoxifeno, en forma de sustancia pura, son suficientes para un analgesia de unos 70 minutos de duración. Por el contrario, la misma dosis de Dextropropoxifeno asegura, en la mezcla que aquí se expone una analgesia de igual intensidad, y que persiste incluso des



pués de 4 horas (veáse diagrama II).

Diagrama II:

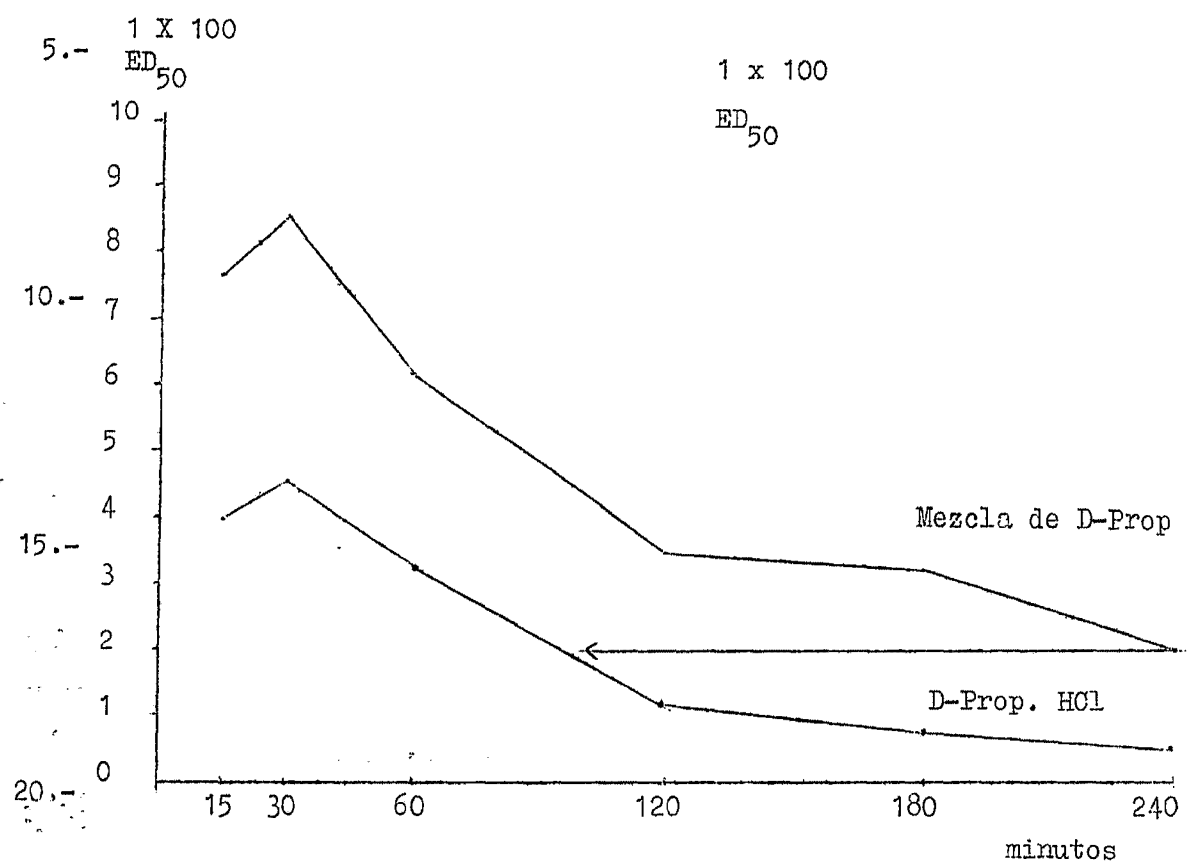


TABLA 3

	Nº de casos	Muy buenos	Buenos	Moderados	Ineficaces
25.- Síndrome degenerativo de la columna vertebral con o sin radiculitis, como por ejemplo espondiloartritis, morbo de Bechterew	197	49	115	19	14
30.- osteocondrosis, síndrome HWS					



occipital y torácico
Síndrome LWS y lumbosa
cral Prolapso discal

	Artrosis	44	9	24	9	2
5.-	Artritis	35	2	31	1	1
	Neuralgias, neuritis	46	14	24	5	3
	Reuma de partes blandas	22	8	12	-	2
	Periartritis	12	5	5	2	2
	Estados postraumáticos	55	24	30	1	-
10.-	total	413	111	241	37	24

En un 85,2% de estos casos, los resultados de tratamiento fueron calificados por los médicos examinadores, de muy buenos y de buenos. El sobresaliente efecto analgésico se pone de relieve en la consideración sobre todo de los casos postraumáticos. Por otra parte, los resultados de tratamiento en las afecciones típicas del conjunto de formas reumáticas, demuestra que las características antirreumáticas de la Fenilbutazona corresponden en esta combinación, pese a la considerable reducción de la dosis, por completo a los efectos anteriormente observados en el tratamiento con las dosis altas ya conocidas de Fenilbutazona.

Con ello se consigue que, pese a una reducción de la dosis de Fenilbutazona a la tercera parte de lo normal, se logra un tratamiento antirreumático positivo.

25.- N O T A

En resumen, la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.

1a.- Procedimiento para la obtención de un producto antirreumático con alto poder analgésico, caracterizado por que se procede al amasado de fenilbutazona en una primera fase

4140762



- con sustancias de efecto de resistencia a ácidos, en una mezcladora, formándose una pasta espesa, procediéndose seguidamente al secado de la pasta, moliéndose después y haciéndose pasar a través de tamices para la consecución de un determinado tamaño granulométrico, comprimiéndose los granos obtenidos de esta manera, formándose el núcleo del comprimido, procediéndose posteriormente al revestimiento de este núcleo mediante una laca de plástico, aplicándose a presión alrededor de este núcleo una envoltura de d-propoxifeno, transformándose el todo así obtenido en grageas.
- 5.-
- 10.-

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PRODUCTO ANTIRREUMATICO CON ALTO PODER ANALGESICO.

Según se describe en la presente memoria que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 25 de Abril de 1973

15.-