



1975

PATENTE DE INTRODUCCION

=====
Ref: Case 100-3003/IMP-Spain.3700/RA/HP.

Ini. Cl.º: A61K

Memoria Descriptiva **434276**

sobre:

Procedimiento para preparar composiciones sinérgicas analgésicas.

=====
Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

=====
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición analgésica.

Un procedimiento para la producción de una nueva composición sinérgica de materia que tiene



una actividad mejorada en el tratamiento de analgesia, caracterizado por producir en asociación sinérgica y formulando íntimamente

a) N-acetil-p-aminofenol,

b) 3-metiltio-10- \sphericalangle 2-(1-metil-2-piperidil)etil \sphericalangle fenotiacina, o una sal de adición de ácido de la misma, hidrosoluble y farmacéuticamente aceptable, y

c) cafeína,

preferiblemente en una relación de peso de 100 : 0,05 hasta 5 : 1,5 a 250, los componentes sinérgicos siendo suficientemente puros para la aceptabilidad farmacéutica, preferiblemente produciendo la composición resultante de materia en forma de dosis unitaria, p. ej. una tableta o gragea.

La composición obtenida por el procedimiento de la invención puede producirse mezclando los componentes activos arriba indicados, facultativamente con uno o más diluyentes o soportes, farmacéuticamente aceptables.

El N-acetil-p-aminofenol, para el cual se usa de aquí en adelante la denominación internacional "Paracetamol", se caracteriza por pronunciadas propiedades analgésicas y antipiréticas, mientras que su toxicidad es baja.

La 3-metiltio-10- \sphericalangle 2-(1-metil-2-piperidil)etil \sphericalangle fenotiacina, denominada de aquí en adelante "Tioridazina", produce un apaciguamiento selectivo de condiciones de excitación emocionales, patológicas, sin afectar la capacidad del pensamiento y la fuerza de voluntad.

La proporción por peso de los ingredientes a) : b) : c) en la composición convenientemente es de 100 : 0,05 a 5,0 : 2,5 a 250, con mayor conveniencia de 100 : 0,375 a 1,5 : 12,5 a 25. De preferencia la proporción por peso de los ingredien



tes a) : b) : c) es de 100 : 0,6 : 14.

Las proporciones arriba indicadas se calculan basándose en el hecho de que la Tioridacina se usa en forma de base libre. Naturalmente, si se usa una sal, las proporciones varían ligeramente en vista de la diferencia en el peso molecular.

La Tioridacina puede hallarse presente en la composición por ejemplo en forma de su clorhidrato.

Una dosis única de la composición puede tener, por ejemplo, la composición siguiente:

Paracetamol	500 mg
Tioridacina	3 mg
Cafeina	70 mg

La invención también se extiende a las preparaciones galénicas de la composición, que son adecuadas para aplicación entérica o parentérica, por ejemplo cápsulas, tabletas, gráneas, supositorios y soluciones inyectables. Con el fin de producir tales preparaciones medicinales, la mezcla de componentes activos se elabora con los adyuvantes orgánicos o inorgánicos usuales, farmacológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes: lactosa, almidón, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido sórbico, talco, metilcelulosa, alcoholes, glicerina y grasas naturales o endurecidas. Las preparaciones pueden además contener adecuados edulcorantes o colorantes y aromatizantes.

<u>Ejemplo de una preparación galénica</u>	<u>Cápsulas</u>
Paracetamol	0,5000 g
Clorhidrato de Tioridacina.....	0,0033 g ⁺)
Cafeina (anhídrica).....	0,0700 g
Estearato de magnesio.....	0,0067 g



Talco..... 0,0230 g

Contenido de la cápsula (para una cápsula)..... 0,6030 g

+) Corresponde a 0,0030 g de base.

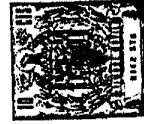
La preparación galénica arriba indicada puede prepararse como sigue:

El clorhidrato de Tioridacina y la cafeina se mezclan, la mezcla resultante se muele rápidamente y se mezcla nuevamente, y luego se combina con el Paracetamol y el estearato de magnesio, toda la mezcla se muele lentamente una vez más, y después de mezclar con el talco se llenan mecánicamente cápsulas de gelatina dura con la mezcla.

El uso de la composición de la invención está indicado como analgésico, y particularmente en el tratamiento de dolores de cabeza comunes (con la excepción de la jaqueca), dolor de muelas, trastornos de la menstruación, dolores postoperativos, neuralgias, ciática y dolores musculares.

Una dosificación adecuada indicada es aquella en la que se aplica diariamente un promedio de 200 a 2000 mg de Paracetamol, 1 a 10 mg de Tioridacina y 50 a 500 mg de cafeina. Al presentarse el dolor se prefiere aplicar una dosis única con la composición arriba indicada (500 mg de Paracetamol, 3 mg de Tioridacina, 70 mg de cafeina), por ejemplo en forma de una cápsula; en el caso de un efecto insuficiente o de no producirse efecto alguno, se repite la dosis inicial después de 1 a 2 horas, pero la dosis para cada día generalmente no deberá exceder tres dosis únicas con la composición arriba indicada.

Una preparación de acuerdo con la invención se ensayó sobre personas de ensayo voluntarias, sanas, en un instituto fisiológico especializado en investigaciones sobre el dolor,



5 y se comparó en un doble ensayo ciego con un placebo (la misma preparación, pero sin contener los ingredientes activos); el ensayo se efectuó con 12 personas para la nueva preparación y 12 personas para el placebo. La dosis de la nueva preparación ascendió a dos cápsulas con la composición indicada en el Ejemplo precedente.

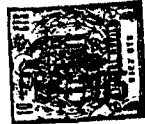
10 El ensayo se efectuó sometiendo una parte expuesta del cuerpo (por ejemplo una mano) de la persona de ensayo al calor y determinando el periodo de tiempo transcurrido hasta que la persona retiró la parte expuesta debido al calor. Los resultados obtenidos con las personas de ensayo tratadas con la preparación de la invención y con el placebo se compararon el uno con el otro y con el valor de control (establecido con la misma persona antes de la aplicación); los resultados obtenidos se evaluaron estadísticamente. Se encontró que la preparación de acuerdo con la invención es de eficacia significativa, mientras que el placebo correspondiente no mostró efecto significativo alguno. No se observaron efectos laterales.

15 La composición de la invención se ensayó clínicamente en tres clínicas (un total de 60 pacientes). Las indicaciones fueron dolor agudo después de operaciones maxilofaciales, dolor de cabeza común, dolor agudo después de contusiones y dolores agudos de otros orígenes diversos. En 45 casos (75%) se obtuvieron resultados excelentes y buenos, mientras que el número de casos con efecto insuficiente o sin efecto sólo ascendieron a 15 (25 %). Solo se observaron efectos laterales (ligera nausea) en uno de los 60 casos, lo que indica una excelente tolerancia de la composición. En relación con esto deberá tenerse presente que muchos de los analgésicos actualmente en uso muestran cierta toxicidad sobre el sistema hema-

20

25

30



la composición resultante de materia preferiblemente en forma de dosis unitaria, tal como una tableta o gragea.

2ª.- Procedimiento para preparar composiciones sinérgicas analgésicas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid : 1 FEB. 1975

SANDOZ A.G.

I. GOMEZ ACEBO Y BODET
P. P. Elvados L. Gueta Fernández

129