



ESPAÑA

19	ES	11	446878	10	A1
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			9-4-76		

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.690
1674 E

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO		11-4-75		Francia
	75-11377				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS"	

71	SOLICITANTE (S)
ROUSSEL-UCLAF	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
35 Bd des Invalides, 75323 París, Francia	

72	INVENTOR (ES)
Dr. Olivier Mantel	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

DP-477
1674 E

1 La presente invención tiene por objeto un pro-
cedimiento de preparación de nuevas composiciones farma-
céticas que contienen una asociación nueva de dos prin-
cipios activos conocidos: el triantereno y la ciclotiazida.
5

 El triantereno, ó 2,4,6-triamino-6-fenilpteri-
dina, sus propiedades, así como un procedimiento de pre-
pararlo, se describen en la patente especial de medica-
mentos nº m. 1014, presentada en Francia a nombre de la
10 Sociedad S.K.F. el 5 de noviembre de 1960.

 La ciclotiazida, ó 1,1-dióxido de 6-cloro-3,4-
-dihidro-3-(2-norbornen-5-il)-2H-1,2,4-benzotiaziazina-
-7-sulfonamida, ha sido objeto de la patente especial de
15 medicamento nº m. 1307, presentada en Francia a nombre de
la Sociedad Dr. Karl FROMAE G. m. b. H. el 23 de enero
de 1961, patente en la que se describen el procedimiento
de preparación y las propiedades de la ciclotiazida.

20 El triantereno y la ciclotiazida se emplean en
terapéutica humana desde hace muchos años, por sus pro-
piedades diuréticas y antihipertensivas.

 Igualmente, es conocido e interesante el aso-
ciar un derivado del tipo del triantereno con un deriva-
do de tipo tiazídico.
25

 Así, por ejemplo, en Francia se comercializa
una asociación de triantereno y benzotiazida con el nom-
bre de Diverian, como medicamento diurético y antihiper-
tensor. Pero la asociación de triantereno y ciclotiazida
30

1 no se había realizado nunca hasta hoy.

5 La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas composiciones farmacéuticas, caracterizado por poner en una forma adaptada al empleo terapéutico una asociación medicamentosa de triantereno y ciclotiazida.

10 La invención tiene igualmente por objeto las nuevas composiciones farmacéuticas obtenidas por dicho procedimiento.

Estas composiciones encuentran aplicación especialmente como medicamento diurético y antihipertensor.

15 Se ha encontrado, en efecto, que la nueva asociación de triantereno y ciclotiazida presenta propiedades farmacológicas muy interesantes, teniendo en cuenta las propiedades conocidas de sus constituyentes.

20 La ciclotiazida es un salidiurético de acción potente y prolongada que causa una eliminación electrolítica continua y regular, sin ser brutal.

Su empleo aislado, como el de cualquier salidiurético, implica una hipocaliemia, que es una causa de fatiga y de perturbaciones diversas.

25 El triantereno es un diurético que aumenta la natriuresis y la diuresis acuosa, pero que reduce la calciuresis.

30 El triantereno, por su acción anticaliurética,

1 permite por lo tanto contrapesar el efecto calurético
de la ciclotiazida. Por ello, el empleo en terapéutica
de una composición que contiene triantereno y ciclotiazida
5 permite llevar a cabo un tratamiento diurético y anti-
hipertensor eficaz y que puede ser de larga duración,
manteniendo al mismo tiempo un equilibrio hidroelectrolí-
tico sanguíneo satisfactorio durante el tratamiento.

10 Se ha comprobado que la actividad de la aso-
ciación, particularmente en las proporciones de 25 a 75
partes de triantereno por 1 parte de ciclotiazida, y más
particularmente en la proporción de 50 partes de trian-
tereno por 1 parte de ciclotiazida, era particularmente
notable e inesperada en el sentido de asegurar un efecto
15 diurético acuoso y una natriuresis muy importantes, y la
composición permitía una economía muy valiosa de potasio,
gracias a una eliminación urinaria reducida a un nivel
fisiológico; de este modo, se ha podido comprobar el
efecto beneficioso de esta asociación.

20 Esta actividad es aún más interesante porque
se ha observado que la toxicidad de la mezcla era menor
que la que habría podido esperarse teniendo en cuenta la
toxicidad de uno de sus constituyentes.

25 En efecto, se ha comprobado que la toxicidad
por vía oral en ratones de una composición según la in-
vención, es menor que la toxicidad de uno de sus consti-
tuyentes, el triantereno; el otro constituyente, la ciclo-
tiazida, no es tóxico.

1 Esto constituye una ventaja suplementaria e inesperada de la composición según la invención.

5 Las propiedades de las composiciones farmacéuticas según la invención indicadas antes se ilustran por los resultados del estudio farmacológico comparado del triantereno, ^{de/}la ciclotiazida, y ^{de/}la composición que los contiene, que se indican más adelante.

10 Estas interesantes propiedades justifican el empleo en terapéutica humana de las composiciones farmacéuticas que contienen triantereno y ciclotiazida, obtenidas por el procedimiento objeto de la invención, especialmente en el tratamiento de los síndromes edematosos o de retención hidrosódica, la insuficiencia cardíaca, la toxemia gravídica (a partir del 4º mes), ciertas obesidades, las cirrosis, en el tratamiento de los edemas graves y refractarios, en particular los de la insuficiencia cardíaca congestiva, y en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial.

20 Las proporciones relativas de los constituyentes activos de las composiciones obtenidas por el procedimiento objeto de la invención son variables. Pueden ser, por ejemplo, de 10 a 200 partes de triantereno por una parte de ciclotiazida. Ventajosamente, las proporciones son de 25 a 75 partes aproximadamente de triantereno por una parte de ciclotiazida.

25 La proporción de 50 partes de triantereno por una parte de ciclotiazida se prefiere muy especialmente.

30

1 En el adulto, la dosis diaria de principios
activos administrados por vía oral puede ser, por ejem-
plo, de 75 a 300 mg de triantereno y de 1, 5 a 6mg de ci-
clotiazida aproximadamente, y preferiblemente de 75 a 150
5 mg de triantereno y ^{de/} 1,5 a 3 mg de ciclotioniaida aproxima-
damenta.

Las composiciones farmacéuticas según la in-
vención pueden administrarse por vía digestiva o pa-
renteral. La vía oral es la vía preferida.

10 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser,
por ejemplo, sólidas o líquidas, y presentarse en las
formas farmacéuticas empleadas corrientemente en medi-
cina humana, como por ejemplo comprimidos, sencillos o
en grageas, sellos, gránulos, suspensiones bebibles,
15 supositorios, preparaciones inyectables; se preparan
según los métodos usuales. Los principios activos pue-
den incorporarse en ellas con excipientes de los utili-
zados habitualmente en estas composiciones farmacéuti-
cas, tales como el talco, la sílice coloidal, la goma
arábica, la lactosa, almidón, el estearato de magnesio,
20 la manteca de cacao, los vehículos acuosos o no acuosos,
sustancias grasas de origen animal o vegetal, los deri-
vados parafínicos, los glicoles, diversos agentes numec-
tantes, dispersantes o emulsionantes, y agentes conser-
vadores.
25

se dan ahora, de modo no limitativo, ejemplos
de realización de la invención:
30

1 Ejemplo 1: Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos según la fórmula siguiente:

- 5
- Friantereno 150 mg
 - Ciclotiazida 3 mg
 - Excipiente, c.s. 350 mg

(Detalle del excipiente: aerosil, almidón de maíz, almidón tratado, lactosa, estearato de magnesio, talco).

10 Ejemplo 2: Composición farmacéutica

Se prepararon cápsulas de gelatina según la fórmula siguiente:

- 15
- Friantereno 200 mg
 - Ciclotiazida 4 mg
 - Excipiente, c.s. para una
cápsula de gelatina de . 500 mg

(Detalle del excipiente: talco, estearato de magnesio, aerosil).

20 Estudio farmacológico

1) Acción diurética

25 Se estudió la acción diurética de la nueva asociación y de cada uno de sus constituyentes sobre la diuresis acuosa, la natriuresis y la calciuresis, en ratas normales sometidas a una sobrecarga hidrosalina.

Método experimental:

30 Ratas machos de raza Sprague Dawley, SPF (exen-

1 tas de patógenos específicos), que pesan de 180 a 200
g, se someten a ayuno 17 horas antes del tratamiento
(h. 18), y se someten a la dieta hídrica 1 hora antes
del tratamiento (h. 2). Se emplean grupos de 10 anima-
5 les para cada producto, y 10 testigos. Los animales re-
ciben el tratamiento o el dispersivo acuoso sólo, por
vía oral, en la n. 1. A la hora 0, las ratas tratadas
y los testigos reciben una sobrecarga hidrosalina (di-
10 solución acuosa de cloruro de sodio del 9 por 1000) por
vía intraperitoneal, en proporción de 5 ml por 100 g
de peso corporal. Después se colocan en grupos de dos
en jaulas de metabolismo.

15 Las orinas se recogen durante 4 horas (mic-
ción forzada al principio, antes de colocarlas en la
jaula, y al final del ensayo). Se miden los volúmenes
urinarios, y, una vez enjuagado el material recogido
con agua destilada, se analizan el sodio y el potasio
20 por fotometría de llama.

Los productos en estudio se administran por
vía oral, en suspensión en una disolución acuosa de
carboximetilcelulosa al 0,25%, en un volumen de 0,5
ml por 100 g de peso corporal. La actividad de la ciclo-
25 tiazida sola a una dosis de 0,2 mg/kg, y la del trian-
tereno sólo a una dosis de 10 mg/kg, se compararon con
la de su asociación a las mismas dosis.

resultados:

CO NO 51 50 51

Se obtuvieron los resultados siguientes:

Tratamiento por vía oral	h - 1	h - 4	h - 4	h - 4	h - 4	h - 4
	ml/rata	excreción urinaria h - 4 Volumen	mg/rata	mg/rata	mg/rata	mg/rata
	Variación, % con respecto a testigos	Variación, % con respecto a testigos	Variación, % con respecto a testigos	Variación, % con respecto a testigos	Variación, % con respecto a testigos	Variación, % con respecto a testigos
Testigos	1,8 ± 0,3	6,6 ± 0,7	5,1 ± 0,3	1,3 ± 0,1		
Ciclotiazada 0,2 mg/kg	3,2 ± 0,3 + 78	15,7 ± 1,0 + 138	7,3 ± 0,6 + 43	2,3 ± 0,2		
Triantereno 10 mg/kg	4,8 ± 0,4 + 166	20,3 ± 1,3 + 208	3,2 ± 0,5 - 37	7,6 ± 1,2		
Asociación ciclotiazada 0,2 mg/kg triantereno 10 mg/kg	6,2 ± 0,4 + 244	24,1 ± 1,0 + 265	3,0 ± 0,3 - 41	8,8 ± 0,8		

1 Esta tabla muestra que la nueva asociación,
en cuanto a la diuresis y la natriuresis, asegura una
excelente eficacia de cada uno de sus componentes; pero
es además muy notable el que esta diuresis y esta na-
5 triuresis van acompañadas de una gran economía en la
eliminación del potasio, ya que esta eliminación es,
de modo inesperado, muy inferior a la que podría haber-
se esperado teniendo en cuenta las propiedades de los
10 componentes de la asociación.

2) Determinación de la toxicidad aguda por vía oral en ratones:

15 La toxicidad aguda se determinó en grupos de
10 ratones hembras Swiss que pasaban alrededor de 20
g.

Los productos se administraron por vía oral
en suspensión acuosa, por medio de una sonda esofágica.

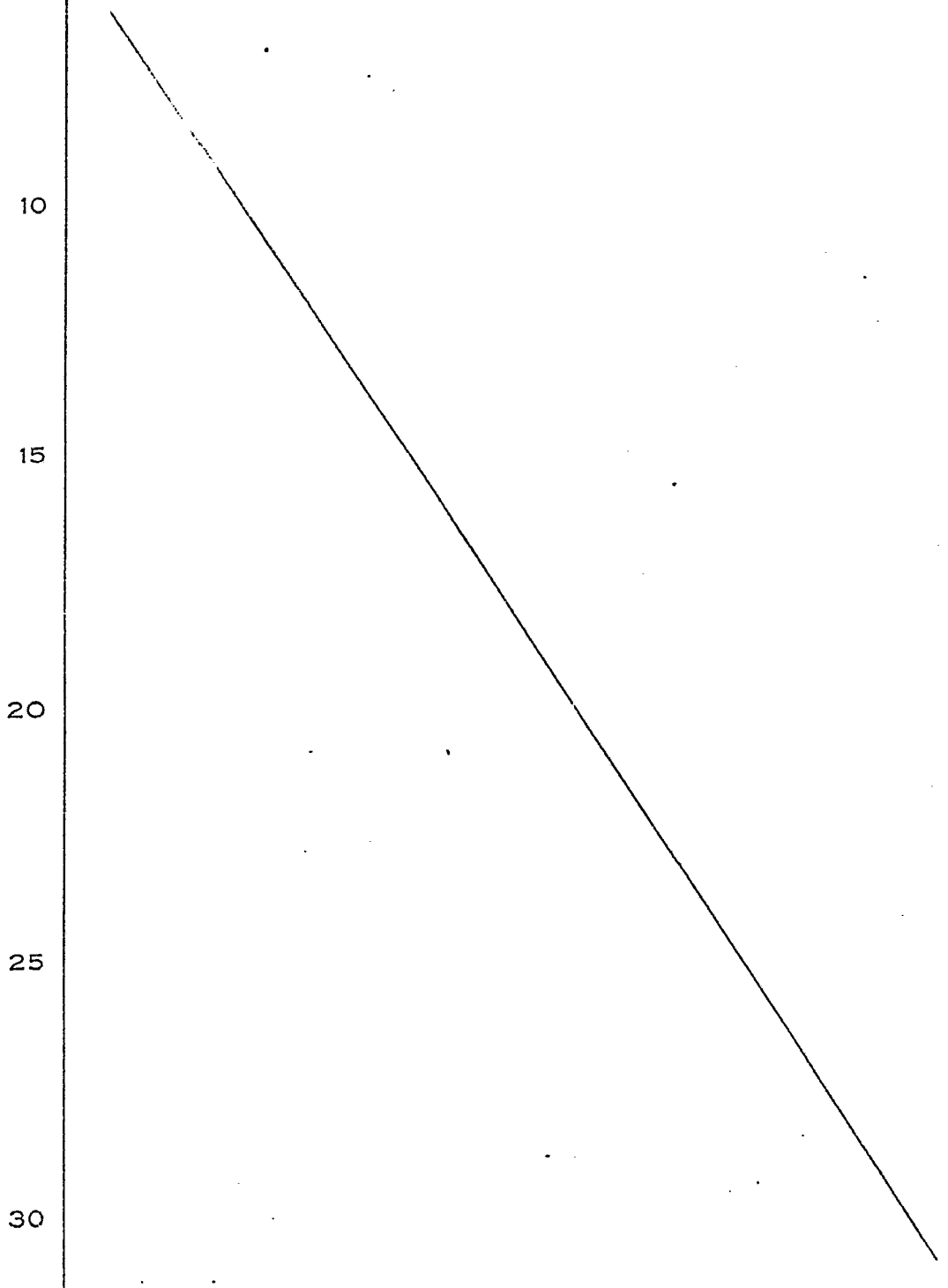
20 El triantereno y la ciclotiazida se adminis-
traron por separado y en mezcla en proporciones de 50
partes de triantereno por una parte de ciclotiazida.

Los resultados son los siguientes:

- 25 - Triantereno: DL 50 285 mg/kg
- Ciclotiazida : ninguna mortalidad a una dosis de
6000 mg/kg
- Triantereno + ciclotiazida : DL 50
.... 440 mg/kg de triantereno + 0,3 mg/kg
de ciclotiazida.

30 La toxicidad es menor para la composición que

1 contiene triantereno y ciclotiazida que para el triante-
reno sólo (la ciclotiazida no presenta toxicidad aguda
por sí misma). La asociación de ciclotiazida al triante-
5 reno determina un descenso neto de la toxicidad de este
último producto.



1

REIVINDICACIONES

5

10

1ª.- Un procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas, caracterizado porque se mezclan, con viva agitación, en presencia de agua, 25 a 75 partes de triantereno, una parte de ciclotiazida, y excipientes farmacéuticos, se seca, se tamiza, se incorporan bajo viva agitación uno o más lubricantes y se transforma en una preparación farmacéutica apropiada para la administración por vía oral.

15

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar composiciones farmacéuticas que contienen 50 partes de triantereno por una parte de ciclotiazida.

20

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar composiciones farmacéuticas, en forma de comprimidos sencillos o en grageas, que tienen la composición siguiente: triantereno 150 mg; ciclotiazida 3 mg y excipiente, cantidad suficiente para 350 mg.

25

4ª.- Un procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

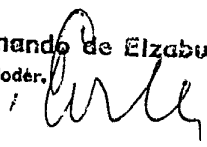
Esta Memoria consta de TRECE hojas escritas a máquina.

30

1 quina por una sola cara.

Madrid, 01 JUL 1977

P.A. **Fernando de Elzaburu**
Por Poder.



5

10

15

20

25

30

VAL.-