

PATENTE DE INVENCION



SC.1246 - SOLUTIONS DE LARGACTIL
STABLES A LA LUMIERE.

226575

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de sales de
"cloropromacina que dan soluciones acuosas estables
"a la luz".

=====

SOLICITANTES: SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE POULENC, entidad
francesa, domiciliada en 21 Rue Jean Goujon, PARIS,
Francia.

=====

La presente invención se relaciona con las sales
de cloro-3 (dimetilamino-3'-propilo)-10 fenotiacina (que
en la descripción siguiente se denominará bajo su nombre
genérico "cloropromacina") susceptibles de formar solu-
5. ciones acuosas estables a la luz actínica.

La cloropromacina es un producto que se
utiliza en gran extensión en medicina. Para ciertas
aplicaciones, debe ponerse en forma de una solución acuosa
y con dicho objeto ya se ha propuesto emplear el clorhidra-
10. to. Sin embargo, se ha tropezado con varias dificultades



en la preparación y en el empleo de tales soluciones, debido al hecho de que la luz actínica provoca una coloración rápida de las soluciones, al mismo tiempo que una disminución de actividad y un aumento de la toxicidad debida a la formación de productos de degradación tóxicos.

15.

Tales dificultades se hallan tambien cuando se trata de otros derivados de la fenotiacina, y la experiencia ha demostrado que estas dificultades no dependen directamente de la naturaleza del anión, en el sentido de que

20.

soluciones acuosas de compuestos de la fenotiacina diferentes, pero que contienen el mismo anión, se comportan de modo diferente por exposición a la luz actínica.

25.

Según la presente invención, se ha descubierto ahora de modo insospechado, que sales de la cloropromacina, con ácidos dicarboxílicos alifáticos, que presentan una doble unión etilénica, y que contienen 4 o 5 átomos de carbono, dan soluciones acuosas que poseen una mayor estabilidad a la luz que las sales solubles conocidas, tales como el clorhidrato y pueden prepararse y utilizarse en medicina, sin dar lugar a las dificultades que se han hallado hasta el presente.

30.

Tal resultado era absolutamente imprevisible.

35.

Entre los ácidos, cuyas sales van englobadas con la cloropromacina, en la presente invención, se emplea de preferencia el ácido fumárico, no tan solo en razón de la excelente estabilidad a la luz del fumarato formado sino en razón a su precio moderado y a la reducida toxicidad del ión fumárico. Sin embargo, se pueden emplear otros ácidos del tipo anteriormente definido,

40.

por ejemplo, los ácidos maléico, citracónico, mesacónico,

226575

8 FEB



itaónico y glutacónico.

Cuando las sales ácidas son reducidamente solubles en agua, es preferible transformarlas en una sal doble o mixta más soluble, por tratamiento con un álcali.

45. Por ejemplo, el fumarato ácido es relativamente poco soluble en agua y es de preferencia transformado, por lo menos parcialmente, en fumarato doble de sodio y de cloropromacina, por adición de un álcali, por ejemplo sosa cáustica o bicarbonato sódico. Se puede emplear de
50. 67 a 100% y de preferencia 75% del equivalente molecular de álcali. Si se utiliza menos de 67%, el producto obtenido es aun insuficientemente soluble en agua para su utilización. Tambien se pueden disolver en el agua cantidades apropiadas de cloropromacina, de ácido fumárico y de carbonato de sodio.
- 55.

Siguiendo uno u otro de los procedimientos anteriores, se obtienen soluciones cuyo pH está comprendido entre 4,7 y 6,5 y, de preferencia, un 5. Unas concentraciones del orden de 0,1 a 5 % en peso convienen para los usos normales. No existe ventaja práctica para preparar soluciones de concentración más elevada porque se toleran mal para la inyección. Estas soluciones obtenidas son estables a la luz y al calor, lo cual permite su esterilización. Pueden hacerse isotónicas por adición de fumarato de sodio.

- 60.
- 65.

El ejemplo siguiente ilustra un modo de ejecución del invento.

EJEMPLO -

Una solución caliente de 25,5 g. de cloropromacina en 30 cm³ de etanol se añade a una solución calien-

- 70.



te de 9,3 g. de ácido fumárico en 220 cm³ de etanol. Por refrigeración se forman unos cristales que se filtran, se lavan con etanol y se secan. Se obtienen 31 g. de fumarato ácido, en forma de un polvo cristalino blanco, que funde a 170 - 181° (Kofler).

75.

A 3,41 g. de fumarato ácido así obtenido se añade una solución de 0,5 g. de bicarbonato sódico en 70 cm³ de agua. La mezcla se calienta con agitación a 50-60° hasta la completa disolución y cesación de desprendimiento de gas carbónico. Se refrigera entonces a temperatura ordinaria y se diluye a 100 cm³ con agua destilada. Se obtiene así una solución acuosa a 2,2% de fumarato doble de sodio y de cloropromacina, que presenta un pH de 5.

80.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Francia con fecha 12 de Febrero de 1955, nº 685.498, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES DE CLOROPROMACINA QUE DAN SOLUCIONES ACUOSAS ESTABLES A LA LUZ"; caracterizándose por lo siguiente:

85.

90.

95.

100.

1°.- Procedimiento para la obtención de sales

226575



de cloropromacina que dan soluciones acuosas estables a la luz, caracterizándose porque se utiliza la cloropromacina en forma de una sal que dá con un ácido alifático dicarboxílico etilénico de 4 a 5 átomos de carbono.

105. 2^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizándose porque el ácido que se utiliza es el ácido fumárico.

110. 3^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque la sal utilizada es una sal doble de sodio y de cloropromacina.

115. 4^a.- Procedimiento para la obtención de sales de cloropromacina que dan soluciones acuosas estables a la luz; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 8 FEB. 1956

SOCIETE DES USINES CHIMIQUES RHONE POULENC.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
R. S.