



281593

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION ACUOSA DILUENTE, APTA PARA INYECCION PARENTERAL", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIA. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a composiciones diluentes para disolver un medicamento para inyección parenteral y a un procedimiento para la preparación de esas composiciones. Más particularmente, este invento se refiere a composiciones diluentes para el clorodiazopóxido, a soluciones de éste aptas para inyección parenteral y a un procedimiento para prepararlas.

5.



281593

- El clorodiazepóxido (4-óxido de 7-cloro-2-metil-amino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina) es un medicamento muy útil; se le usa, por ejemplo, para aliviar la tensión y la ansiedad. El empleo del clorodiazepóxido en solución para aplicación parenteral es un método deseable de aplicación del medicamento cuando el paciente es incapaz de admitir medicación oral, por ejemplo en el caso de los pacientes inconcientes o los psicópatas violentos, o cuando se desea que se instaure la acción inmediatamente. Sin embargo, hasta
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- ahora los intentos de formar soluciones parenterales de clorodiazepóxido han resultado estériles por la inherente inestabilidad del clorodiazepóxido y de su sal clorhidrato en presencia del agua. Además, cuando se inyectan intramuscularmente soluciones acuosas de la sal clorhidrato, se producen con frecuencia reacciones locales dolorosas. Por otra parte, la sal clorhidrato en soluciones acuosas simples, no obstante ser activa por vía intraperitoneal y por vía endovenosa, no es satisfactoriamente activa por vía intramuscular o por vía subcutánea.
- Ahora se ha descubierto que un diluyente acuoso para el clorodiazepóxido que contenga ácido maleico, un surfactante parenteral y un agente estabilizador es capaz de disolver el clorodiazepóxido o su sal clorhidrato para formar una solución relativamente estable de clorodiazepóxido en la que la solubilidad del clorodiazepóxido en el



281593

diluyente es mucho mayor que en las soluciones acuosas que no contienen los ingredientes mencionados antes. Por otra parte, las soluciones pueden inyectarse intramuscularmente sin que se produzca en esencia ninguna irritación local, y son activas tanto por vía intramuscular o subcutánea como por vía endovenosa o intraperitoneal.

5. Un aspecto del invento se refiere en consecuencia a composiciones diluyentes para el clorodiazepóxido (y su sal clorhidrato) aptas para inyección parenteral, en que
10. los diluyentes contienen de un 0,25 a un 2,5 por ciento, y de preferencia de un 0,8 a un 2,0 por ciento, de ácido málico; de un 0,5 a un 8 por ciento, y de preferencia de un 1 a un 8 por ciento, de surfactante que comprenda grupos polioxietilénicos; y de un 5 a un 50 por ciento, de preferencia de un 10 a un 20 por ciento, de un agente estabilizador alifático que contenga hidroxilo; mientras el resto es agua. Los porcentajes anteriores se basan en el peso total de la solución acuosa diluyente. También es
15. deseable, aunque no esencial, emplear de un 0,01 a un 2 por ciento de preservador. Los surfactantes empleados en las
20. composiciones diluyentes de este invento son derivados de polioxietileno; dos de los tipos preferidos que pueden emplearse son los siguientes:

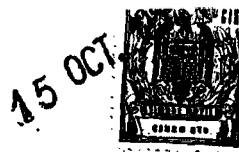


281593

5. a) Un polímero sólido en bloque, de un peso molecular de 8750 aproximadamente y compuesto por 80 por ciento en peso de grupos polioxietilénicos y por 20 por ciento en peso de grupos polioxipropilénicos, en el que los grupos polioxietilénicos se hallan en las porciones terminales de las moléculas (Pluronic F-68, de la Wyandotte Chemicals Corp., Wyandotte, Michigan), y
- b) monoésteres polioxietilensorbitánicos de ácidos monocarboxílicos alifáticos u olefínicos superiores, por ejemplo Polysorbate 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán) y Polysorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitán).

15. El límite superior del surfactante empleado depende del surfactante de que se trate; por ejemplo, con el Polysorbate 80 y el Pluronic F-68 el límite superior es aproximadamente del 8 por ciento, de preferencia del 2 al 6 por ciento; con el Polysorbate 20 el límite superior es del 4 por ciento aproximadamente. En la práctica del invento se prefiere el 4 por ciento de Polysorbato 80 o de Pluronic F-68. Una característica necesaria del surfactante es, desde luego, que sea aceptable por vía parenteral.

20.



7-1503

- Los agentes estabilizadores empleados en los diluentes de este invento son compuestos alifáticos que contienen hidroxilo, por ejemplo alcoholes con C_2 a C_6 tales como el etanol, y, de preferencia, compuestos alifáticos polihidroxilados, por ejemplo glicerina, propilenglicol, sorbitol, glucosa, etc. La cantidad de estabilizador empleado depende, en parte, del agente estabilizador particular que se elija. Por ejemplo, el etanol se usa de preferencia en concentración del 10 por ciento aproximadamente,
5. la glicerina y el propilenglicol pueden usarse en la escala de un 5 a un 50 por ciento, y el sorbitol y la glucosa pueden usarse en la escala de un 5 a un 20 por ciento. En la práctica del invento se prefiere alrededor de 20 por ciento de propilenglicol. Un requisito del compuesto hidroxilado
10. que se utilice como agente estabilizador es que sea soluble en agua dentro de la escala de concentración requerida y que resulte aceptable en administración parenteral.
- 15.

- Como la composición diluyente de este invento ha de usarse por el facultativo para formar, inmediatamente antes del empleo, una solución de clorodiazepóxido apta para inyección parenteral, es deseable incluir un preservador que contribuya a evitar la contaminación bacteriana. El preservador debe ser, como es lógico, farmacéuticamente aceptable y la cantidad de preservador
- 20.



25103

empleado depende, en parte, del preservador particular que se elija. Por ejemplo, cuando se emplea fenol, éste puede añadirse en la escala de un 0,25 a un 0,5 por ciento; el cresol, en la escala de un 0,2 a un 0,5 por ciento; el p-hidroxibenzoato de metilo y el de propilo, en un total de 0,2 por ciento aproximadamente; el etilmercurotiosalicilato sódico, en un 0,01 por ciento; el alcohol bencílico, en un 0,5 a un 2 por ciento, etc. Se prefiere el alcohol bencílico en concentración de un 1,5 por ciento.

10. En otro de sus aspectos, el invento se refiere a una solución de clordiazopóxido o de su sal clorhidrato en una composición diluyente de este invento. La cantidad de diluyente empleada, en relación al clordiazopóxido, es tal que están presentes de unos 0,5 a unos 2 moles, y de preferencia alrededor de una cantidad equimolar, de ácido maleico por mol de clordiazopóxido.

15. Debe observarse que el ácido maleico es un componente necesario en la solución diluyente que contiene el clordiazopóxido y que otros ácidos afines no son equivalentes a él. Los ácidos tales como el nítrico, el sulfúrico, el acético, el láctico, el adípico, el málico, el cítrico, el glucurónico, el glutámico, el galacturónico, el piroglutámico y el tartárico son inoperantes en la práctica de

20.



1500

este invento, porque no forman sales o complejos de fácil solución con el clorodiazopóxido. El ácido ascórbico forma una sal fácilmente soluble, pero no es tan útil como el ácido maleico a causa de que es menos estable que el ácido maleico en los diluentes de este invento.

5.

Las soluciones de clorodiazopóxido preparadas conforme a este invento son útiles para inyección parenteral con el fin de aliviar la agitación aguda y la hiperactividad y están indicadas cuando se requiere acción rápida o no es factible la administración oral.

10.

La cantidad de solución parenteral de clorodiazopóxido de este invento que se administra al paciente depende del diagnóstico particular, la respuesta del paciente, la edad y el peso corporal de éste, etc. En una dosificación típica para adultos, se incluye una cantidad de solución parentérica de clorodiazopóxido suficiente para administrar de unos 25 a unos 250 mg, por ejemplo unos 50 a 100 mg, de clorodiazopóxido.

15.

20.

El invento se comprenderá mejor por medio de los ejemplos que siguen, los cuales se exponen meramente con fines ilustrativos y no implican limitación del invento.



281593

EJEMPLO 1.

Se prepara un diluyente apto para uso parenteral formando una solución acuosa con los ingredientes siguientes:

	<u>En cada cc.</u>
5.	
Monocleato de polioxietilen- (20) -sorbitán	40 mg
Alcohol bencílico	15 mg
Acido maleico	16 mg
Hidróxido sódico	5,2 mg
10.	
Propilenglicol	0,20 cc
Agua estéril para inyección	c.s. hasta 1 cc.

En esta formulación está presente hidróxido sódico para ajustar el pH alrededor de 2,8 lo que se halla dentro de los límites deseados, es decir, en la escala de 2,2 aproximadamente a 3,5 aproximadamente, y de preferencia alrededor de 3.

15.

Dos cc de este diluyente se mezclan luego con 100 mg de clorhidrato de clordiazepóxido. La solución resultante de clordiazepóxido, que se obtiene fácilmente por agitación suave del clorhidrato de clordiazepóxido en el

20.



281593

diluyente, es apta para inyección parenteral, por ejemplo intramuscular.

Cabe observar que el clorhidrato de clordiazopéoxido es soluble en este diluyente hasta una concentración

5. de 250 mg/ml del diluyente, mientras que la solubilidad del clorhidrato de clordiazopéoxido en agua destilada, con el mismo pH (2,8, ajustado con NaOH) es tan sólo de 50 mg por cc de agua.

EJEMPLO 2.

10. 50 cc de agua estéril para inyección, a 25°C, se mezclan con 16 cc de propilenglicol. A esto se añaden 1,2 g de alcohol bencílico, 3,2 g de monooleato de polioxi-etilen- (20) -sorbitán y 1,28 g de ácido málico, con agitación. Luego se agrega despacio una solución de hidróxido
15. sódico al 10 por ciento hasta obtener un pH de $3,0 \pm 0,1$ (alrededor de 4,16 cc de solución de NaOH). A continuación se añade agua estéril para inyección, a fin de formar 80 cc de solución. Luego se mezcla ésta perfectamente, se la filtra y se la envasa en ampollas estériles. Se substituye
20. por nitrógeno el aire de las ampollas y se cierran éstas. Luego se esterilizan las ampollas durante 30 minutos a 100°C. Quedan así aptas para el uso del facultativo, que mezcla la solución con el clordiazopéoxido (o su sal clorhidrato).



281503

El producto comercial que generalmente se usa es el clorhidrato de clordiazoeopóxido.

EJEMPLO 3.

5. Se prepara un diluyente apto para uso parenteral procediendo conforme a la fórmula del ejemplo 1, con la salvedad de que se utiliza Pluronic F-68 en lugar de monooleato de polioxi-etilen- (20) -sorbitán.

EJEMPLO 4.

10. Se repite el procedimiento del ejemplo 2, pero empleando Pluronic F-68 en lugar de monooleato de polioxi-etilen- (20) -sorbitán.

= . =



281593

N O T A

Descrito el objeto del invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las patentes estadounidenses seriales núms. 145.492 del 16.10.61 y 200.923 del 8 de Junio de 1962, existiendo en ellas uni-

5. dad de invención.

b. Un procedimiento para la preparación de una composición acuosa diluyente, apta para inyección parenteral, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar entre sí de un 0,25 a un 2,5 por ciento de ácido maleico, de un 0,5 a un 8 por ciento de un surfactante que contiene grupos polioxietilénicos, y de un 5 a un 50 por ciento de un agente estabilizador alifático hidroxilado, basándose los porcentajes en el peso total de la composición diluyente.

10. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el añadir a la mezcla una cantidad pequeña de un preservador elegido en el grupo constituido por los alcoholes benzoénicos aromáticos y el alcohol bencílico.

20. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la cantidad



281593

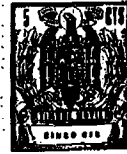
de ácido maleico es de 0,8 a 2,0 por ciento, la de surfactante es de un 1 a un 8 por ciento y el agente estabilizador alifático hidroxilado es un compuesto polihidroxi.

5. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la cantidad de ácido maleico es de 0,8 a 2,0 por ciento; el surfactante se elige en el grupo constituido por

10. a) un polímero sólido en bloque, con peso molecular de 8750 aproximadamente y constituido en esencia por un 80 por ciento en peso de grupos polioxietilénicos y un 20 por ciento en peso de grupos polioxipropilénicos y en que los grupos polioxietilénicos se hallan en las porciones terminales de las moléculas del polímero, y

15. b) monooleato de polioxietilensorbitán,
y está presente en un 1 a un 8 por ciento; y el agente estabilizador es el propilenglicol, presente en un 5 a un 50 por ciento, basándose los porcentajes en el peso total de la composición diluente.

20. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que la cantidad de ácido maleico es de un 1,5 por ciento, la de surfac-



281593

tante es de un 4 por ciento, y la de propilenglicol es de un 20 por ciento.

5. 6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que comprende el añadir a la mezcla un 1,5 por ciento de alcohol bencílico.

10. 7. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que comprende el añadir a la composición diluyente un compuesto elegido entre el clordiazepóxido y su sal clorhidrato, compuesto que está presente en cantidad tal que la solución contenga de un 0,5 a unos 2 moles de ácido maleico por mol de clordiazepóxido.

8. Un procedimiento para la preparación de una composición acuosa diluyente, apta para inyección parenteral.

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

Madrid, a 15 de Octubre de 1962

F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIA. S.A.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.