





281617

ble, estados ansiedad acompañados de manifestaciones gastro-intestinales, piloroespasmo, cardioespasmo y otros trastornos funcionales u orgánicos del tracto digestivo.

- Una de las manifestaciones farmacológicas bien conocidas del clorodiazepóxido es su efecto depresor del comportamiento animal. Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que el haluro de clidinio, que por si solo no tiene en esencia efectos de esta índole, potencia el efecto depresor del clorodiazepóxido.
5. Este invento abarca también el método de tratar a un ser humano afecto de trastornos gastrointestinales. El método comprende tratar a un ser humano así afectado con una composición que contenga clorodiazepóxido (4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina), o una de sus sales de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable, y haluro de clidinio (haluro de 1-metil-3-benciloiloxi-quinuclidinio).
10. Las sales de adición de ácido del clorodiazepóxido, con ácidos farmacéuticamente aceptables, que cabe emplear incluyen las sales de ácidos minerales, por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfato, el nitrato, el fosfato, etc., y las sales de ácidos orgánicos, tales como los arilsulfonatos, por ejemplo los sulfonatos bencénicos y toluénicos, el citrato, el tartrato, el
- 15.
- 20.
- 25.



281617

acetato, el lactato, etc. Se prefieren la sal clorhidrato o la base.

5. La expresión "haluro de clidinio" incluye el cloruro de clidinio, el bromuro de clidinio y el yoduro de clidinio; se da la preferencia al bromuro.

10. Las composiciones de este invento se preparan mezclando entre sí los dos componentes activos y, si se quiere, coadyuvantes farmacéuticos y elaborando las mezclas resultantes en formas de dosificación apropiadas. Composiciones aptas para la administración oral son las conocidas formas farmacéuticas para esa administración, por ejemplo pastillas comprimidas o revestidas, cápsulas, jarabes y suspensiones oleosas, y los coadyuvantes farmacéuticos empleados en la producción de estas formulaciones son los

15. bien conocidos en la especialidad farmacéutica, como también los medios de formulación. Las composiciones orales apropiadas incluyen las cápsulas y las tabletas en que los ingredientes activos están mezclados con cargas inertes, por ejemplo fosfato dicálcico o lactosa, en presencia de agentes que se

20. desintegran, por ejemplo el amidón de maíz, y de agentes lubricantes, por ejemplo el estearato cálcico o el talco. Las suspensiones oleosas para el uso oral pueden formularse en un aceite vegetal apropiado, por ejemplo aceite de cacahuete, que puede contener agentes edulcorantes y preservadores apro-



281617

piados.

Los ingredientes activos de este invento pueden usarse también en forma de supositorios rectales si se los mezcla con material coadyuvante para los supositorios, por ejemplo ésteres de ácido graso de la glicerina, o glicoles, por ejemplo manteca de cacao, monoestearato de propilenglicol, etc., mediante técnicas bien conocidas en la especialidad.

La proporción de ingredientes activos puede variar dentro de amplios límites, por ejemplo desde alrededor de 0,3 hasta alrededor de 25, y de preferencia desde alrededor de 2 hasta alrededor de 4, partes en peso de clordiazepóxido por parte en peso de haluro de clidinio. Una dosificación típica, para adultos, de los ingredientes activos es la que abarca desde 2,5 aproximadamente hasta 25 mg aproximadamente, y de preferencia desde 5 aproximadamente hasta 10 mg aproximadamente, de clordiazepóxido y desde 1,0 aproximadamente hasta 7,5 mg aproximadamente de haluro de clidinio, de preferencia alrededor de 2,5 mg. Por ejemplo, una cápsula de envoltura dura que contenga como ingredientes activos 5 mg de clorhidrato de clordiazepóxido y 2,5 mg de bromuro de clidinio se administra a un paciente tres o cuatro veces al día. Desde luego, se emplean dosis menores para los niños o los pacientes ancianos o debilitados. Estos límites no son críticos y cabe emplear dosis fuera de ellos.



= 5 =

281617

Los ejemplos que siguen serán para ilustrar el invento, pero sin limitarlo.

E J E M P L O 1.

5. Se combinan entre sí, mezclándolos durante 15 minutos en un recipiente, los ingredientes siguientes:

Clorhidrato de clordiazepóxido	5,10 mg
Bromuro de clidinio	2,55 mg
Lactosa	162,35 mg
Almidón de maíz	30,00 mg
Talco	5,00 mg.

10.

Esta mezcla se pasa luego por una máquina pulverizadora Fitzpatrick y a continuación se mixtura durante 5 minutos más. Luego se envasa la mezcla en una cápsula de envoltura dura.

15. E J E M P L O 2.

Se efectúa el procedimiento del ejemplo 1 empleando las mismas cantidades de ingredientes, pero utilizando 10 mg de clordiazepóxido y 5 mg de bromuro de clidinio.

E J E M P L O 3.

20. 10 mg de clorhidrato de clordiazepóxido, 5 mg de bromuro de clidinio, 38,45 mg de cera de abejas blanca,

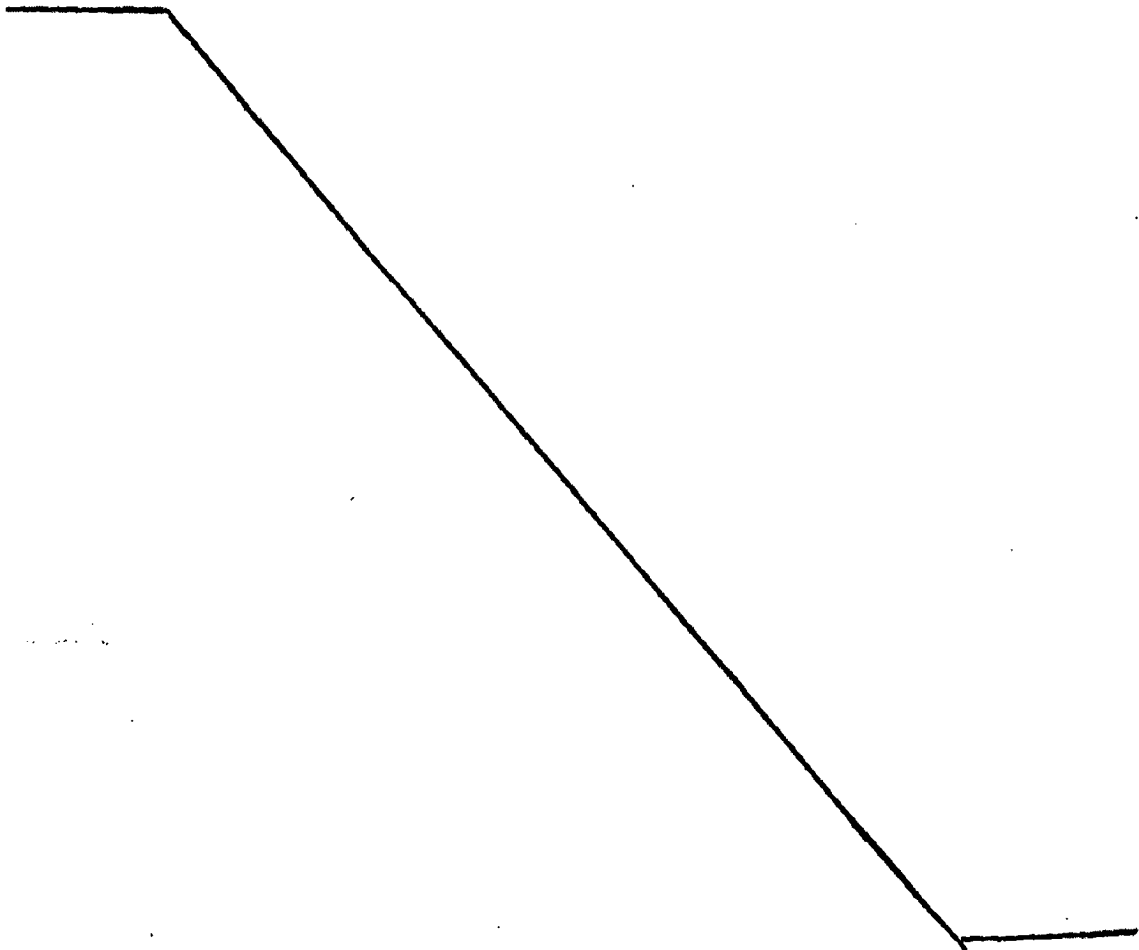
= 6 =



281617

96,1 mg de monooleato de polioxietilensorbitan (Tween 80)  
y 1105,45 mg de monoestearato de propilenglicol se mezclan  
entre sí, se calientan y se moldean en forma de un suposito-  
rio rectal.

5. Cabe introducir, por los expertos en la especiali-  
dad, variantes en el procedimiento y las composiciones de es-  
te invento sin que ello implique separación del alcance ni  
del espíritu de la invención.



16 OCT



NOTA

281617

Descrito el objeto de la invención, lo que se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente estadounidense núm. 145.782, del 17 de Octubre de 1.961:

5. 1. Un procedimiento para la fabricación de una composición terapéutica, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar entre sí clorodiazepóxido, o una sal cuya farmacéuticamente aceptable, y haluro de clidinio, así como, si se quiere, coadyuvantes farmacéuticos y el configurar las mezclas resultantes en formas de dosificación apropiadas.
10. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar entre sí desde alrededor de 0,3 hasta alrededor 25 partes en peso de clorodiazepóxido y una parte en peso de haluro de clidinio.
15. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que como material de partida se usan el clorhidrato de clorodiazepóxido y el bromuro de clidinio.
20. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar clorodiazepóxido y haluro de clidinio con material coadyuvante farmacéutico, sólido, y

281017

15 OCT. 1962



el configurar la mezcla resultante en formas moldeadas de unidades de dosificación para administración oral, a fin de obtener una composición terapéutica para administración interna.

5. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar de clorhidrato de clordiazepóxido y haluro de clidinio con material coadyuvante farmacéutico, sólido, y el incluir la mezcla en cápsulas de envoltura dura que contienen 5 mg de clorhidrato de clordiazepóxido y 2,5 mg de bromuro de clidinio.

10. 6. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar clordiazepóxido, haluro de clidinio y material coadyuvante para supositorios rectales y el configurar la mezcla resultante en formas moldeadas de supositorios rectales para dosificación unitaria, a fin de obtener una composición terapéutica para administración interna.

20. 7. Un procedimiento para la fabricación de una composición terapéutica.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Octubre de 1.962

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. S.A.

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.

tr: sb.

mp.