



20 DIC 1952

RAN 4003/32

283585

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION TERAPEUTICA", a favor de la firma suiza F. HOEPMANN LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, residente en BASEL (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas composiciones terapéuticas que comprenden una mezcla de 3,3-diethyl-5-methyl-2,4-piperidindione con 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina o una de sus sales de adición de ácido medicinalmente aceptables, y a un procedimiento para la preparación de estas composiciones terapéuticas.

Las composiciones de este invento se han revelado útiles para inducir al sueño profundo. Son especialmente aptas, sin embargo, para el tratamiento de

5.

10.



283585

5. los pacientes con problemas del sueño asociados con ansiedad, tensión u otras perturbaciones emocionales comunes. Estas composiciones, por consiguiente, satisfacen una necesidad que existía desde hace tiempo en el tratamiento de los pacientes con trastornos cardíacos u otras afecciones crónicas, en el tratamiento de los

10. pacientes neuropsiquiátricos y en el tratamiento de los pacientes en estado pre- y postoperatorios.

15. La 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona es con hipnótico sedante, no narcótico, que posee gran actividad terapéutica y, al mismo tiempo, manifiesta escasa toxicidad. Se ha descubierto que el 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y sus sales medicinalmente aceptables, compuestos que, en dosis terapéuticas, carecen de propiedades hipnóticas, causan la

20. potenciación somnifera de la 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona.

25. Además, en algunas especies animales, particularmente en el perro, la administración de la 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona muestra inducir una fase inicial de excitación, fase que es seguida por una fase de sedación y una fase hipnótica. Se ha comprobado que el 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina no potencia la fase de excitación inducida por



20016

283585

la 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona. Por el contrario, demuestra suprimir esta excitación inicial. Tal efecto, aunque sumamente ventajoso, era totalmente inesperado.

5. Así pues, este invento comprende composiciones terapéuticamente activas que contienen una mezcla de 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona con 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Si se desea, puede usarse una sal de adición de ácido, medicinalmente aceptable del 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Sin embargo, dado que la 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona es algo inestable en un ambiente ácido, cuando ese compuesto se usa en mezcla con una sal de adición de ácido del 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina debe existir también una cantidad de álcali, por ejemplo de una carga alcalina, tal como el hidróxido de aluminio coprecipitado con carbonato cálcico, suficiente para hacer de reacción básica, o por lo menos neutra, el producto acabado. Por lo general, en la práctica de este invento puede usarse cualquiera de las muchas sales de adición de ácido medicinalmente aceptables del 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. Estas sales incluyen las sales del 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina con ácidos mine
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



283585

rales convencionales, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico y el ácido fosfórico; y con ácidos orgánicos convencionales, tales como el ácido benzoico, el ácido toluensulfónico, el ácido acético, el

5. ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido láctico, etc. Sin embargo, para producir los productos preferidos de este invento se usa el 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina o la sal clorhídrica de éste.

10.

Las composiciones de este invento se preparan simplemente por mezcla íntima de los dos componentes activos. Luego se engloba la mezcla en una forma de dosificación apropiada. Las formas de dosificación apropiadas incluyen las cápsulas, las pastillas prensadas o revestidas, los jarabes, las suspensiones oleosas, etc. Los métodos por los que se obtienen esas formas de dosificación son bien conocidos en la especialidad.

15.

Además de los ingredientes activos, las composiciones de este invento pueden contener los diversos coadyuvantes que ordinariamente se usan en la formulación de preparaciones farmacéuticas. Ejemplos de los coadyuvantes que pueden emplearse para producir las composiciones en forma encapsulada o de pastillas son: las cargas, tales

20.



283585

como el hidróxido de aluminio coprecipitado con carbonato cálcico, el fosfato dicálcico o la lactosa en presencia de agentes de desintegración, tales como el almidón de maíz; y los agentes lubricantes, tales como el talco, el estearato cálcico, etc. Las composiciones pueden realizarse, por otra parte, en forma de suspensiones en aceite, por ejemplo en un aceite vegetal tal como el aceite de cacahuete. Estas suspensiones pueden contener agentes adulcorantes y preservadores del tipo que se emplea normalmente en la especialidad.

La proporción de los componentes activos que comprenden los productos de este invento puede variarse dentro de límites bastante amplios. Por ejemplo, los productos pueden contener de unas 4 a unas 120 partes en peso de 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona por cada parte en peso de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamina-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina o por cada parte en peso de una sal suya. Los productos preferidos de este invento, sin embargo, contienen de unas 15 partes en peso a unas 25 partes en peso de 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona por cada parte en peso de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina o de una sal suya.

Una dosificación típica para adultos de los ingredientes activos que comprenden las composiciones

20 DIC 1960



= 6 =

283585

5. aquí expuestas puede variar en el orden de unos 175 mg a 225 mg de 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona con unos 8 mg a unos 12 mg de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina o de una sal suya. Por ejemplo, puede administrarse al paciente, al acostarse, una cápsula de cáscara dura que contenga 200 mg de 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona y 10 mg de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina o de una sal suya. En caso de insomnio grave, puede prescribirse una segunda cápsula. Desde luego, cabe recomendar dosis menores en casos particulares, por ejemplo en el tratamiento de los niños y de los pacientes debilitados. Debe entenderse claramente, sin embargo, que las dosificaciones que aquí se exponen se dan únicamente a título de ejemplo y no implican en absoluto limitación del alcance de este invento.

10.

15.

20. Para una comprensión más completa de la naturaleza y de los objetos de este invento, puede hacerse referencia a los ejemplos que siguen, los cuales se dan meramente como ilustraciones del invento y no deben entenderse en sentido limitativo.

E J E M P L O 1.

En un recipiente apropiado se mezclaron íntimamente, en las cantidades indicadas, los ingredientes si-



guientes:

283585

	4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina	1,020	gramos
5.	3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona	20,400	"
	Hidróxido de aluminio coprecipitado con carbonato cálcico	400	"
	Almidón	5,400	"
	Talco	1,500	"
10.	Lactosa	1,280	"

Luego se pasó la mezcla por una máquina desmenuzadora Fitzpatrick y a continuación el polvo molido se mezcló y se volvió a combinar. La mezcla pulverulenta se introdujo luego en cápsulas de cáscara dura.

15. EJEMPLO 2.

En este ejemplo se mezclaron en primer lugar, íntimamente, 200 partes en peso de 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona y 20 partes en peso de 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina. A esta mezcla se añadieron 65,0 partes en peso de hidróxido de aluminio coprecipitado con carbonato cálcico. Se granuló esta mezcla con una mezcla de 5 partes en peso de gelatina y 5 partes en peso de almidón de maíz.

25. Luego se mezcló el granulado así obtenido con 3,6 partes en peso de almidón de maíz, 4,0 partes en



= 8 =

283585

peso de talco y 0,4 partes en peso de estearato de magnesio.

El producto se comprimió luego en pastillas por los medios convencionales.

20 D



NOTA 283585

Descrito el objeto del invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense n.º 161.270 del 21 de Diciembre de 1.961.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de una composición terapéutica, caracterizado por englobar en una forma de dosificación apropiada una mezcla íntima de 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona y un compuesto elegido en el grupo constituido por el 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y una sal suya de adición de ácido, medicinalmente aceptable, por medio del material coadyuvante empleado corrientemente en la formulación de las preparaciones farmacéuticas.
10. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que para tratar el insomnio se administra por vía interna una composición terapéutica que comprende 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona y un compuesto elegido en el grupo constituido por el 4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina y una sal suya, medicinalmente aceptable, de adición de ácido.
- 15.
- 20.

20 DIC



283585

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación I, caracterizado por el hecho de que la composición contiene material farmacéutico coadyuvante.

5. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que la sal medicinalmente aceptable es la sal del ácido clorhídrico.

5. 5. Un procedimiento para la preparación de una composición terapéutica.

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

Madrid, a 20 de Diciembre de 1.962.

F. HOFFMANN LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT

15.

P.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P. P.