

RAN 4471/4



314547

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 NUEVA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA INYECTABLE A BASE DEL COMPUESTO COMPLEJO DE ANTIMONIO (III)-ACIDO 2,3-DIMERCAPTOSUCCINICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= .. =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se sabe que los compuestos complejos de antimonio (III) del ácido 2,3-dimercaptosuccinico y sus sales tienen valiosa acción quimioterapéutica, Las soluciones parenterales acuosas de la sal sódica del compuesto complejo de antimonio(III) del

5. ácido 2,3-dimercaptosuccínico se usan con éxito para combatir la esquistosomiasis. Estas preparaciones, sin embargo, comportan ciertas desventajas que hacen difícil su uso. En particular, con la administración de dichas soluciones parenterales se estable-

10. cen en la sangre, por un tiempo limitado, niveles de antimonio indeseablemente altos, que se acompañan de síntomas perjudiciales, tales como náuseas, vómitos, dolores musculares y fiebre



Además, estas soluciones acuosas para inyectar son muy inestables, por lo que es necesario preparar las soluciones poco tiempo antes de la administración. El almacenamiento prolongado, aún bajo refrigeración, hace que las preparaciones se descompongan y resulten inusables.

5.

Este invento tiende a eliminar dichas dificultades. Proporciona una composición farmacéutica inyectable que contiene el compuesto complejo de antimonio(III) del ácido 2,3-dimercaptosuccínico, composición que se caracteriza en que el el compuesto complejo está suspendido en un aceite vegetal, de preferencia aceite de oliva. Esta composición no presenta las desventajas anteriores.

10.

Según el invento que aquí se expone, la nueva composición farmacéutica inyectable se prepara suspendiendo el compuesto complejo de antimonio(III) del ácido 2,3-dimercaptosuccínico en un aceite vegetal. Se obtiene de este modo una preparación que al ser administrada no ocasiona los niveles de antimonio en sangre indeseablemente altos que se han mencionado antes y la cual, en comparación con las preparaciones conocidas, presenta mayor persistencia y un nivel en sangre más constante. Se ha demostrado además que, con el uso de la preparación obtenida según el procedimiento de este invento, las dosis requeridas para un tratamiento eficaz son mucho menores que con el uso de las preparaciones conocidas de antimonio y ácido dimercaptosuccínico.

15.

20.

25.

Sorprendentemente, estas ventajas son inherentes a la combinación del aceite vegetal con el compuesto complejo antimonial del ácido dimercaptosuccínico libre, por cuanto



314547

no las presenta una suspensión del complejo antimonial de la sal sódica del ácido dimercaptosuccínico en aceite, ni una suspensión acuosa del complejo antimonial del ácido libre, ni una solución acuosa de su sal sódica.

5. Otra ventaja importante de la nueva forma de aplicación radica en su gran estabilidad y prolongada capacidad de almacenamiento sin descomposición de la sustancia activa. Esto tiene sobre todo particular importancia en las regiones tropicales, las cuales forman la zona principal de uso de tales preparaciones.
- 10.

Se prefiere el aceite de oliva en concepto de aceite vegetal. Sin embargo, pueden emplearse también otros aceites vegetales que son aptos y suelen usarse para fines de inyección.

15. Se ha comprobado que es particularmente ventajoso usar el compuesto complejo en cantidad de un a 25% en peso, y preferentemente en cantidad de un 10 a un 20% en peso, respecto al peso de la suspensión acabada.

20. Al guardar una suspensión que se ha preparado conforme al procedimiento del invento, puede suceder que en ciertas circunstancias el material activo sólido se precipite de la suspensión y forme en el fondo de la ampolla un grumo que solo puede volver a dispersarse con dificultad. Esto, desde luego, acarrea complicaciones para la administración y hasta la hace imposible del todo.
- 25.

Ahora se ha descubierto que, mediante la adición de alcohol bencílico, se obtiene una suspensión no tan propensa a la precipitación del material activo y que permite volver a

314547



suspender de manera sencilla, mediante breve sacudimiento, el material activo que se ha precipitado. Así pues, según una modalidad preferida de este procedimiento, el compuesto complejo se suspende en el aceite vegetal con adición de alcohol bencílico. La adición del alcohol bencílico aporta otra ventaja más, pues esta substancia tiene una acción anestésica local positiva. De este modo se alivian los dolores que suelen presentarse con la administración de suspensiones oleosas y después de ella.

10. Si, conforme a la modalidad preferida que se ha expuesto antes, el compuesto complejo se suspende en aceite vegetal con adición de alcohol bencílico, es conveniente usar el alcohol bencílico en cantidad de un 1 a 5% en peso respecto al peso de la suspensión acabada.

15. E J E M P L O 1

0,2 g de éster metílico de ácido p-oxibenzóico y 0,09 g de éster propílico de ácido p-oxibenzoico se disuelven a 100°C, de la manera ordinaria, en 90 g de aceite de oliva desacidificado y deshidratado y luego se esteriliza a 140°C, durante 3 horas, la solución obtenida.

20. Se disuelven en 1 litro de etanol 100 g de complejo de antimonio(III)-ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (preparado conforme al Ejemplo 1 de la patente norteamericana 2,880,222). Se filtra en condiciones estériles la solución obtenida, y, después de añadir 6 litros de éter de petróleo estéril (de

314547



punto de ebullición 60-90°C), cristalizan alrededor de 90 g del compuesto complejo purificado de este modo. Se separa por filtración este compuesto complejo y se le seca.

- 10 g de este compuesto complejo se suspenden, agitando
5. en condiciones asépticas, en la solución de aceite de oliva, éster metílico de ácido p-oxibenzóico y éster propílico de ácido p-oxibenzoico expuesta antes, y la suspensión obtenida se envasa en ampollas que se cierran de la manera ordinaria. Cada ampolla acabada contiene 1 cc de la suspensión.

10. EJEMPLO 2

- 10 g del compuesto complejo de antimonio(III)-ácido meso-2,3-dimercapto-succínico (recristalizado como se ha expuesto en el Ejemplo 1) se suspenden, mediante agitación en condiciones asépticas, en una solución estéril de 3 g de alcohol bencílico, 90 g de aceite de oliva desacidificado y anhidro, 0,21 g de éster metílico de ácido p-oxibenzóico y 0,09 g de éster propílico de ácido p-oxibenzoico. La suspensión resultante se envasa, en condiciones estériles, en ampollas que se cierran de la manera ordinaria. Cada
- 15.
20. ampolla completa contiene 1 cc de la suspensión.



EJEMPLO 3

314547

- 10 g del compuesto complejo de antimonio(III)-ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico, recristalizado, según el Ejemplo 1, se suspenden, mediante agitación en condiciones asepticas, en una solución estéril de 4,8 g de alcohol bencílico, 85 g de aceite de oliva desacidificado y anhidro, 0,21 g de éster metílico de ácido p-oxibenzóico y 0,09 g de éster propílico de ácido p-oxibenzoico. La suspensión resultante se envasa, en condiciones esteriles, en ampollas que se cierran de la manera ordinaria. Cada ampolla acabada contiene 1 cc de la suspensión.



314547

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 8269/64 del 24 de Junio de 1964.

5. 1. Procedimiento para la preparación de una nueva composición farmacéutica inyectable, a base del compuesto complejo de antimonio(III)-ácido 2,3-dimercaptosuccínico, caracterizado por suspenderse el compuesto complejo en un aceite vegetal, especialmente en aceite de oliva.
10. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse el compuesto complejo en cantidad de  $\frac{1}{a}$  25 % en peso, aproximadamente, y de preferencia en cantidad de 10 a 20% en peso, aproximadamente, respecto al peso de la suspensión completa.
15. 3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por suspenderse el compuesto complejo en el aceite vegetal con adición de alcohol bencílico.
20. 4. Procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado por usarse el alcohol bencílico en cantidad de 1 a 5% en peso respecto al peso de la suspensión completa.
5. Procedimiento para la preparación de una nueva composición farmacéutica inyectable, a base del compuesto complejo

316547



de antimonio(III)-ácido 2,3-dimercaptosuccínico.

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

Madrid, a 23 de Junio de 1965

Pa. JAIME ISERN

p. p.  
*Jaime Isern*