



330391

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA ESTABILIZACION DE 1,3-DIHI-DRO-7-NITRO-5-FENIL-2H-1,4-BENZODIACEPIN-2-ONA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere, en general, a nuevas composiciones farmacéuticas y a un procedimiento para su producción. Más particularmente, el invento se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, en concepto de ingrediente activo de ellas, la 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona, terapéuticamente valiosa.

La 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiacépin-2-ona es un compuesto conocido. Además, la actividad farma-



- nes. Aptos para usar como resina cambiadora de cationes son los vinilbencenos polimerizados ácidos que tienen grupos de ácido sulfónico o de ácido carboxílico en el anillo aromático. En alternativa, pueden emplearse como resina ácida cambiadora de cationes los polisacáridos que poseen grupos funcionales ácidos. Empleando una resina ácida cambiadora de cationes del tipo que aquí se expone, el adsorbato se obtiene en forma muy finamente dividida; por ejemplo, en forma de un polvo del que 95% en peso de las partículas pasan por un tamiz con aberturas de 0,044 mm (mallas de tamaño 325). Una resina cambiadora de cationes preferida es el copolímero sulfonado de estireno y divinilbenceno que se halla en el comercio con la marca registrada "Amberlite IRP-69". Esta resina contiene 8% en peso de divinilbenceno. No obstante, pueden usarse otras resinas cambiadoras de cationes que se hallan en el comercio, con inclusión de "Amberlite XE64" y "Amberlite XE-112", que son ambas copolímeros de estireno carboxilado y divinilbenceno, lo mismo que "Sephadex SE" y "Sephadex CM", las cuales son ambas resinas en las que una fracción molecular polisacárida, es decir, el dextrano, está reticulada con grupos ácidos funcionales. En "Sephadex SE" y "Sephadex CM" los grupos ácidos se hallan en forma de cadenas laterales de sulfoetilo y carboximetilo, respectivamente.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.



- La adsorción de la 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en la resina cambiadora de cationes se efectúa estando el compuesto benzodiazepin-2-ónico disuelto en un disolvente orgánico. Procediendo de esta manera, la
5. combinación del compuesto activo con la resina se cumple, no por un mecanismo convencional de cambio de iones, sino más bien por su adsorción en la superficie de la resina. Esto es atribuible, por lo menos en parte, al hecho de que el compuesto benzodiazepin-2-ónico activo que se usa en la práctica
 10. de este invento es anfótero, es decir, ligeramente ácido y ligeramente básico. El hecho de que el invento proceda en esencia por medio de un mecanismo de adsorción en vez de proceder por un mecanismo de cambio de iones constituye una ventaja distinta y separada de la deseada estabilización del
 15. compuesto benzodiazepin-2-ónico a partir de la hidrólisis. Así pues, en los productos convencionales en los que un medicamento activo está combinado con una resina cambiadora por un mecanismo de cambio de iones, el medicamento se desprende con lentitud. En cambio, de los adsorbatos de este invento el
 20. medicamento activo se desprende sin ninguna dilación.

Como se ha indicado antes, las composiciones de este invento se producen colocando el compuesto benzodiazepin-2-ónico y la resina cambiadora de cationes en contacto íntimo.



= 5 =

- De preferencia, la resina sintética cambiadora de cationes o el polisacárido cambiador de cationes están en su forma alcalinometálica, por ejemplo Amberlite URP-69, mencionada antes. Sin embargo, en la práctica del invento puede usarse
5. un cambiador de cationes que se halle del todo o parcialmente en la forma hidrogenada. En el método preparatorio, se compone primeramente una solución de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en un disolvente orgánico anhidro. Como disolvente para el compuesto benzodiazepin-2-
 10. ónico puede emplearse, por ejemplo, un hidrocarburo clorado (como el cloroformo, el cloruro de metileno, el tetracloruro de carbono, etc.); o un alcohol monohidroxílico alifático de peso molecular bajo (como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.). En alternativa, puede usarse disolventes como la dimetilformamida, la dimetilacetamida, etc. La solución así obtenida se añade a la resina sintética o al polisacárido cambiadores de cationes y se agita con ellos hasta que resulte una suspensión homogénea. De ordinario, la solución de la benzodiazepin-2-ona se pone en contacto con el cambiador
 15. de cationes a la temperatura ambiente. Sin embargo, la suspensión puede prepararse a temperaturas un poco por encima de la temperatura ambiente, si se desea. En general, se usa una temperatura que no exceda de unos 50°C. Cuando el compuesto benzodiazepin-2-
 20. ónico ha sido adsorbido en el cambiador de



= 6 =

cationes, se elimina el disolvente (por ejemplo, por evaporación).

- En la modalidad preferida del invento, el compuesto benzodiazepin-2-ónico, en forma de una solución en un hidrocarburo clorado (por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno, etc.) y el cambiador de cationes (este último de preferencia en la forma sódica, constituyendo un polvo muy fino; por ejemplo, Amberlite IRP-69), se agitan conjuntamente a la temperatura ambiente por varias horas, por ejemplo por un período de unas cinco a seis horas. De ordinario, la solución que se usa está en proporción de 1,0 mg aproximadamente a 5,0 mg aproximadamente del compuesto benzodiazepin-2-ónico por 10 a 100 gramos de resina sintética. Terminada la adsorción, se recupera la resina sintética cargada, mediante eliminación del disolvente por evaporación. El producto así obtenido es un polvo fino, amorfo y de libre derrame. Este polvo es completamente tolerable para el paladar y su componente benzodiazepin-2-ónico es resistente a la hidrólisis.

- Los adsorbatos que se producen en la práctica de este invento se utilizan para formular formas de dosificación farmacéutica, tanto sólidas como líquidas. Así, por ejemplo, los adsorbatos pueden usarse para formular pastillas y cápsulas. Al producir estas formas de dosificación, se utilizan



- los excipientes y coadyuvantes empleados normalmente en la formulación de composiciones aptas para comprimir en pastillas o rellenar en cápsulas. Sin embargo, dado que los adsorbatos de este invento se caracterizan por sus reforzadas características de estabilidad, se los utiliza primordialmente para
5. producir formas de dosificación líquidas en medio acuoso. Tales formas de dosificación incluyen, por ejemplo, suspensiones, dispersiones, jarabes, etc. En su producción puede usarse cualquiera de los coadyuvantes y excipientes que normalmente
10. se emplean al formular formas de dosificación farmacéutica líquidas convencionales. No obstante, indiferentemente del tipo de forma de dosificación que se produzca, es decir, tanto si es sólida como líquida, empleando los adsorbatos de este invento se obtendrá una composición que proporciona todos
15. los beneficios terapéuticos del compuesto benzodiacépin-2-
-ónico en forma resistente a la hidrólisis.

Para más plena comprensión de la naturaleza y los objetos de este invento, cabe referirse al ejemplo que sigue, el cual se expone meramente como ulterior ilustración del invento.



EJEMPLO

En este ejemplo se disolvieron en 200 cc de cloruro de metileno 5,0 gramos de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Luego se añadió esta solución a 50,0

5. gramos de "Amberlite IRP-69" (un polimerizado de vinilbenceno que tiene grupos de ácido sulfónico en el anillo aromático) y se la mezcló con él. Resultó una mezcla pastosa. « continuación se eliminó el cloruro de metileno por evaporación a temperatura del orden de unos 30°C a 40°C y se obtuvo, como residuo,

10. el deseado adsorbato de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

El adsorbato producido tal como se ha expuesto en el párrafo anterior, se formuló en una suspensión apta para administración oral. Al producir esta suspensión, se añadieron

15. 5,0 gramos de carboximetilcelulosa a 200 gramos de agua caliente y se disolvieron en ella por agitación. En un recipiente separado se disolvieron en 300 gramos de agua 3,5 gramos de benzoato sódico, 2,5 gramos de sacarina sódica y 6,0 gramos citrato sódico. Luego se agregaron 400 gramos de azúcar y,

20. calentando, se los disolvió en la solución. La solución así obtenida se mezcló con el producto acuoso de carboximetilcelulosa que se ha descrito antes, para formar un jarabe mucilaginoso. Luego se molió con este jarabe mucilaginoso el adsorbato de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-



= 9 =

-ona, producido tal como se ha expuesto en el párrafo anterior de este Ejemplo. Se añadieron a la mezcla agentes gustativos y perfumes y se ajustó el pH del producto a 6,0 por adición de ácido cítrico. Luego se diluyó la solución hasta 1,0 litro
5. utilizando agua destilada.

La suspensión así obtenida contenía la 1,3-dihidro-
-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, farmacológicamente activa, en forma muy estabilizada.

= . =

= 10 =



N O T A

Describo el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 11779/65 del 20 de Agosto de 1965:

5. 1. Un procedimiento para la estabilización de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, caracterizado por adsorberse este derivado benzodiazepínico en una resina ácida cambiadora de iones, susceptible de adsorción y, si se desea, por convertir en un jarabe de suspensión el producto así obtenido.
10. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse como resina cambiadora una resina cambiadora de iones fuerte o débilmente ácida, susceptible de adsorción, constituida por un vinilbenceno polimerizado ácido que tiene grupos de ácido sulfónico en el anillo aromático, un vinilbenceno polimerizado ácido que tiene grupos de ácido carboxílico en el anillo aromático o un polisacárido que tiene grupos funcionales ácidos.

19 AGO 1966

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse como resina ácida cambiadora de iones, susceptible de adsorción, "Amberlite IRP-69", "Amberlite XF-64", "Sephadex SE" o "Sephadex CM".

5. 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un adsorbato de material activo, caracterizado por disolverse en un disolvente orgánico 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, tratarse luego la solución con una resina cambiadora de iones ácida, susceptible de adsorción, y destilarse a continuación el disolvente.

10. 5. Un procedimiento para la estabilización de 1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 11 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 de agosto de 1966

p.a. **JAIMÉ ISERN**



Abogado JUAN RODRIGUEZ