

337515

P - 34.334

AA 2171 Spa/ih



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 3 de Marzo de 1.967, con el núm. 337.515

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AKTIEBOLAGET ASTRA, entidad sueca, establecida en Södertälje, Suecia, por:

"METODO PARA LA ESTABILIZACION DE CLOROMETIAZOL
/4-METIL-5-(2'-CLOROETIL)-TIAZOL7"

=====

Esta invención se refiere a un método para la estabilización del clorometiazol /4 - metil - 5 - (2' - cloroetil) - tiazol7 y también a los preparados farmacéuticos que contienen dicha base estabilizada.

5 Los preparados que contienen clorometiazol se sabe que poseen valiosas propiedades terapéuticas y pueden ser usados inter alia por sus efectos sedativos, hipnóticos y anticonvulsivos. Por ejemplo tales preparados pueden ser administrados a pacientes que sufren de perturbaciones del sueño. También pueden ser tomadas por perso-

10



nas sometidas a tratamiento para apartarse del alcohol. El clorometiazol se vende normalmente como tabletas o soluciones acuosas, conteniendo en los dos aspectos la sustancia activa en la forma de su etanodisulfonato. Estos preparados, sin embargo, tienen un olor desagradable y un sabor poco atractivo debido a pequeñas cantidades de base libre. Ni el olor, ni el sabor han sido enmascarados con éxito hasta ahora. El sabor desagradable es obvio durante un largo periodo después de haberse procedido a la administración. Estas malas cualidades hacen que el paciente no se incline a utilizar estos preparados, con el efecto de que su ingestión caiga más o menos por debajo de la dosis prescrita. En consecuencia, existen muchos pacientes en gran necesidad de ser curados, pero debido a los inconvenientes antes mencionados omiten usar preparados que contengan clorometiazol.

A pesar de estos hechos, dichos preparados, debido a sus excelentes efectos terapéuticos son frecuentemente prescritos por médicos, más que otros preparados.

Además, el clorometiazol en la forma de su base, se sabe que es un compuesto inestable. La degradación se produce a una velocidad apreciable incluso a una temperatura de 15 a 25°C. La velocidad de reacción es de tal orden que el almacenamiento no puede ser garantizado a no ser que el producto se mantenga a temperatura muy baja. Por lo tanto, después de almacenarlo a la temperatura ambiente por 8 ó 16 meses, se ha perdido respectivamente: 3,5 y 7,4% de la actividad, lo que significa que el tiempo garantizado de almacenamiento de base clorometiazol puro sería de la magnitud de 6 meses a la temperatura ambiente o 18 meses



a 15°C.

En intentos para superar esta desventaja, el clorometiazol ha sido transformado en sus sales de adición fisiológicamente inocuas. Se ha encontrado sin embargo, que las sales preparadas de los ácidos comunmente utilizados en esta técnica en la preparación de sales farmacéuticas, son higroscópicas con muy pocas excepciones. La absorción de agua conducirá a la degradación del clorometiazol, debido a que la base es precipitada en soluciones acuosas cuando el pH no se mantiene por debajo de 2,5 aproximadamente, y entonces la base sufre la reacción de degradación.

La sal de clorometiazol que ha encontrado el uso más extenso es el etanodisulfonato. La base es fácilmente disponible comercialmente, pero no ocurre así con el ácido etanodisulfónico. Otra desventaja es que la conversión de la base en una sal incluye cierto número de operaciones, tal como cristalizar y purificar el producto cristalino, evitar los cuales sería de gran valor práctico. Por otra parte, la conversión del clorometiazol en una sal no mejora el olor y el sabor del preparado.

Un objeto del presente invento es proporcionar un método para la estabilización del clorometiazol para hacer posible que sea almacenado sin ninguna degradación sustancial.

Otro objeto de la invención es proporcionar preparados farmacéuticos que contienen clorometiazol estabilizado.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar preparados farmacéuticos que contienen clorome-

337515



tiazol y en los cuales el olor y el sabor de este compuesto han sido eliminados.

Otro objeto aún de la presente invención es proporcionar preparados farmacéuticos que contienen clorometiazol, los cuales pueden ser preparados usando una mínima cantidad de operaciones unitarias.

Se ha encontrado ahora que el clorometiazol puede ser estabilizado mezclando íntimamente clorometiazol y un vehículo no polar y no tóxico que sea capaz de disolver al clorometiazol.

Este vehículo puede consistir en un alcohol alifático superior, un ácido graso superior, un éster de un alcohol alifático inferior y un ácido graso superior, un éster de un alcohol alifático superior y un ácido graso inferior o un éster de un alcohol alifático superior y un ácido graso superior o una grasa o aceite animal o vegetal o cualquier compuesto equivalente, así como mezclas de tales componentes.

La solubilidad del clorometiazol en el vehículo disminuye con el aumento del tamaño molecular del vehículo. Por esto, por ejemplo, se vió que la cera blanca conteniendo el 80% en peso de cetilmiristato (30 átomos de carbono), disuelve al clorometiazol, mientras que se vió que el cetilestearato (34 átomos de carbono) no es suficientemente capaz de disolver el clorometiazol. Preferentemente, el vehículo, en el caso de un alcohol o de un ácido contiene 14-22 átomos de carbono y en el caso de un éster contiene preferentemente 14 - 30 átomos de carbono. Ejemplos de los compuestos preferidos, son el alcohol estearílico, ácido oleico, ácido esteárico y acei-



te de cacahuete. Entre los más adecuados están el aceite de cacahuete y el ácido oléico.

En un preparado estabilizado de acuerdo con la invención, un contenido de aproximadamente el 85 por ciento en peso de clorometiazol (correspondiendo a aproximadamente el 15 por ciento del peso de vehículo no polar, no tóxico) debe considerarse el límite en el cual el ritmo de degradación se hace demasiado elevado para que sea deseado. El mínimo de contenido preferido de clorometiazol es aproximadamente del 20 por ciento en peso, debido a que con contenidos inferiores, la cantidad de preparados para el efecto terapéutico deseado se hará demasiado grande para ser administrada fácilmente como dosis unidad (dosis unitaria). Especialmente adecuados son los preparados que contienen aproximadamente del 30 al 70 por ciento en peso de clorometiazol. (correspondiendo a aproximadamente del 70 al 30 por ciento en peso de vehículo no - polar, no tóxico).

Desde luego, otros medicamentos, así como otras sustancias indiferentes a la estabilización del clorometiazol pueden ser incluidos en los preparados. En estos casos los porcentajes dados anteriormente deben ser considerados como calculados sobre el peso total del clorometiazol y estabilizador.

El clorometiazol estabilizado puede ser administrado en forma de preparados farmacéuticos usados comúnmente en esta técnica, pero preferentemente, la base estabilizada es administrada como dosis unitarias encerradas en cápsulas de gelatina solubles en agua, en las cuales son eliminados el olor y el sabor del clorometiazol.



Más aún, se ha visto que la base encerrada en cápsulas es absorbida más fácilmente que el etanodisulfonato en forma de tabletas.

Al utilizar clorometiazol encerrado en cápsulas,
5 la cantidad adecuada de sustancia activa corresponde ordinariamente a aproximadamente 350 mg de la base por dosis unidad, y en los preparados de acuerdo con la presente invención se desea la dosis usual. El tamaño máximo de una cápsula que es tragada fácilmente, puede estimarse aproximadamente en 1000 mg. El preparado contendrá en este caso
10 aproximadamente el 35% en peso de clorometiazol.

Se ilustra la presente invención por medio de los ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

15 Clorometiazol, 3200 g, y aceite de cacahuete, 3200 g, se mezclan en un recipiente de acero inoxidable o con forro de vidrio. La solución es llenada en cápsulas de gelatina blandas, conteniendo cada una 0,640 g. de la mezcla.

20 Ejemplo 2

A una mezcla de clorometiazol, 1600 g, y aceite de cacahuete, 1600 g, se añaden 150 g. de hidrocloreuro de prometazina. Con la suspensión bien agitada se llenan cápsulas de gelatina blandas, conteniendo cada una clorometiazol, 0,160 g, e hidrocloreuro de prometazina 0,015 g.
25

La presente invención se ilustra también por medio de la tabla siguiente en la cual se dá la degradación del clorometiazol y mezclas de esta base y diferen-



tes cantidades de algunos vehículos a 70°C. La degradación está calculada por el contenido de cloro ionizado (1 mg. de Cl corresponde a una degradación del 0,9% de la base)

Vehículo	Contenido de clorometiazol % en peso	Degradación en % después de	
		100 horas	170 horas
Ninguno (varios experimentos)	100	8-20	14-24
Glycol polietilénico 4000	25		3,6
	50		8,2
	75		11,0
Glicerina (disolvente polar)	25		30
	50		34
	75		22
Aceite de cacahuete (experimento A)	25	0,9	
	50	2,7	
	75	3	
	(Experimento B) 25	<0,7	<0,7
	50	0,7	1,5
	75	3,7	6,1
Ninguno	100	9,5	16,5
Polietileno (20) - Monolaurato de sorbitán	25	4,2	5,8
	50	5,4	10
	75	7,0	17
Polioxietileno (20) - trioleato de sorbitán	25	3,3	4,3
	50	4,0	5,7
	75	5,4	12



Vehículo	Contenido de % en peso	Degradación en % después de	
		100 horas	170 horas
Polioxietileno (23)-éster laurílico	25	3,4	4,4
	50	4,2	7,6
	75	5,8	14
Acido oleico	25	1,2	1,3
	50	2,1	2,7
	75	3,6	10
Acido esteárico	25	1,0	4
	50	2,3	4
	75	3,4	8
Alcohol cetílico	25	2,5	3,3
	50	3,0	4,5
	75	4,1	12
Alcohol estearílico	25	1,8	3,7
	50	2,2	3,5
	75	3,8	7

Los valores de degradación de clorometiazol pu-
ro de acuerdo con la tabla corresponden a un tiempo posi-
ble de almacenamiento de aproximadamente 6 meses a tempe-
ratura ambiente o 18 meses a 15°C. como se dijo anterior-
5 mente. Como se ve en la tabla, el ritmo de degradación del
clorometiazol en una mezcla de 50 por ciento en peso de
aceite de cacahuete y 50 por ciento en peso de la base, se
reduce hasta 1/5 a 1/10 del de la base pura. Esto signifi-
ca, transferido a la temperatura ambiente, es decir, la



temperatura preferida de almacenamiento, que el preparado estabilizado puede ser almacenado por dos o tres años sin ninguna degradación sustancial.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Suecia el 8 de Marzo de 1.966, bajo el número 3031/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Método para la estabilización del clorometiazol $\left[\begin{array}{c} \text{4} \\ \text{metil} - 5 - (2' - \text{cloroetil}) - \text{tiazol} \end{array} \right]$, caracterizado por mezclar íntimamente clorometiazol y un vehículo no polar, no tóxico que es capaz de disolver el clorometiazol.

2.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el vehículo no polar, no tóxico, consiste en uno o más aceites o grasas animales o vegetales.

3.- Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual el vehículo no polar, no tóxico, es aceite de cacahuete.

4.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el vehículo no polar, no tóxico, consiste en



uno o más esteres de un alcohol alifático inferior y un ácido graso superior o un alcohol alifático superior y un ácido graso inferior, o un alcohol alifático superior y un ácido graso superior.

5 5.- Método de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el éster o ésteres son compuestos de 14 - 30 átomos de carbono.

6.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el vehículo no polar, no tóxico, consiste en uno o más alcoholes alifáticos superiores.

7.- Método de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual el alcohol o alcoholes son compuestos de 14 - 22 átomos de carbono.

8.- Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el vehículo no polar, no tóxico, consiste en uno o más ácidos grasos superiores.

9.- Método de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual los ácidos grasos son compuestos de 14 - 22 átomos de carbono.

20 10.- Método para la estabilización de clorometiazol [4-metil-5-(2'-cloroetil)-tiazol].

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 ABR. 1967

P. A.

Alberto de Izaberra
Por el Solicitante

337515