

750009



PATENTE DE INVENCIÓN

que por veinte años, para España y sus Posesiones, se solicita a favor de DON UMBERTO LAGUZZI, de nacionalidad italiana, residente en MILANO (ITALIA), Via Cadore 52, por: "METODO PARA LA SOLUBILIZACION DE COMPUESTOS BENZILISOQUINOLINICOS."

Memoria Descriptiva

El objeto del presente invento esta constituido por un particular método para la disolución de compuestos benzilisoquinolínicos.

5 Son conocidos multitudes de compuestos pertenecientes a esta clase, variadamente sustituidos y portantes, es decir radicales indiferentes o neutros o bien radicales de función acida o basica. Estos compuestos son casi insolubles en agua, mientras que son solubles en determinados disolventes organicos, en acidos minerales u organicos, formando con estos últimos las respectivas sales  
10 separables al estado seco.

Estas sales son ya conocidas, en solución acuosa, ya que provienen de bases debiles y de acidos fuertes, son fuertemente hidro-



lizables, es decir que las soluciones acuosas tienen valores de  
pH notablemente bajos. A veces, en relación a las característi-  
cas estructurales y a las propiedades de los radicales, las so-  
luciones acuosas podran oxidarse, en relación de las diferentes  
moleculas, reversiblemente o irreversiblemente.

Es notorio que las soluciones que poseen valores de pH no-  
tablemente bajos se adaptan dificultosamente al suministro paren-  
teral. Se ha buscado por lo tanto rebajar la acidez libre, es -  
decir, elevar el pH, sea mediante la parcial neutralización me-  
diante bases organicas o inorganicas o tambien mediante oportunas  
disoluciones.

En el primero y segundo caso se verificara una precipitación  
parcial de las bases con los consiguientes descensos de las com-  
centraciones de los principios activos medicamentosos, hasta ta-  
les valores que hacen las soluciones farmacologicamente inefica-  
ces.

Es necesario tener en cuenta que los compuestos benziliso-  
quinolinicos, disueltos mediante acidos organicos o inorganicos  
y en solución acuosa, no son aptos para la administración paren-  
teral, por cuanto estos, en dependencia de las reacciones hidro-  
liticas, determinan siempre reacciones generales y locales, en  
algunas ocasiones de notable valor. Las propias soluciones acuo-  
sas inyectables de papaverina no estan libres de reacciones loca-  
les.

Las reacciones locales consisten en manifestaciones istio-  
lesivas o necrotizantes, mientras que las reacciones generales  
se manifiestan a través de una acción violenta sobre los siste-  
mas tampon con evidente repercusión sobre la función renal (Al-  
calosis).

Creemos superfluo añadir que las soluciones que se pueden  
obtener con disolventes de otra naturaleza que el agua, tanto a  
partir de las bases libres que de las respectivas sales, no cons-



45 tituyen una solución del bien conocido problema, sea porque el  
ácido unido y la proporción libre serian liberados a nivel de los  
tejidos, determinando aquellos mismos episodios generales y/o lo-  
cales ya descritos, tanto por las propiedades químico-biológicas  
del propio disolvente, cualquiera que sea su naturaleza y que no  
50 se puede considerar absolutamente indiferente desde el punto de  
vista farmacológico.

Ha sido propuesta la solubilización de los compuestos benzili-  
lisoquinolínicos, insolubles o poco solubles, utilizando como di-  
solventes los ácidos lácticos, fosforicos, aceticos, propionicos,  
55 clorhídricos, sulfuricos, etc.

Con estos sistemas las relaciones molares base disueltas áci-  
do solvente son iguales o menores que uno; por lo tanto las solu-  
ciones acuosas son en cualquier caso fuertemente ácidas y siempre  
tales que limitan o no hacen aconsejable su suministro por via  
60 parenteral.

Comportamiento no diferente presentan los compuestos benzili-  
lisoquinolínicos hidrosolubilizados en ambiente ácido o separados  
al estado seco, por evaporación de sus soluciones alcohólicas, por  
cuanto estas sales no consienten disoluciones excesivas o neutra-  
65 lizaciones parciales; sus soluciones acuosas permanecen notable-  
mente ácidas y sus propiedades, en conjunto, aconsejan en parte  
mínima el suministro parenteral.

Podemos llegar a la conclusión que la solubilización de las  
moleculas benzilisoquinolínicas variadamente sustituidas con áci-  
70 dos orgánicos e inorgánicos como el clorhídrico, sulfurico, fos-  
forico, acético, cítrico, láctico, succínico, fumarico, maleico,  
propionico, no consienten la preparación de soluciones acuosas  
que puedan ser suministradas por via parenteral, o, por lo menos,  
que las soluciones acuosas obtenibles con tales técnicas hacen  
75 extremadamente dificultoso su suministro, en especial en los ca-  
sos de tratamientos prolongados, y limitan su empleo a causa de



la elevada concentración de acidez libre o las concentraciones muy bajas de los principios activos medicamentosos.

80 Despues de haber repasado el estado actual de la tecnica  
quimica y farmacéutica hasta ahora conocida, es necesario preci-  
sar que el objeto del presente invento se halla constituido por  
un nuevo y diferente procedimiento de hidrosolubilización de com-  
puestos benzilisoquinolinicos; las soluciones acuosas que se ori-  
ginan con el mencionado metodo poseen valores aproximadamente  
85 fisiologicos del pH, una concentración que tiene valor terapeuti-  
co, no se hallan sujetas a fenomenos de precipitación y/o de oxi-  
dación (es compatible la presencia de agentes antioxidantes), y  
consienten terapias abundantes y prolongadas por via endovenosa  
y suficientemente y rigurosamente endomuscular.

90 Como es notorio estas moleculas benzilisoquinolinicas son  
particularmente indicadas en todos los sindromen donde es desea-  
ble una acción espasmolitica de inicio central o periferico y una  
acción ipotensora de particular relieve a cargo de los pequeños  
vasos.

95 Creemos necesario hacer resaltar como el suministro parente-  
ral de muchas moleculas benzilisoquinolinicas sea indispensable  
en la terapia sea por la frecuente inutilidad del suministro oral  
(inactivación parcial del tracto gastro-entorico) o por los fre-  
cuentes casos de urgente intervención en los estados de emergen-  
100 cia.

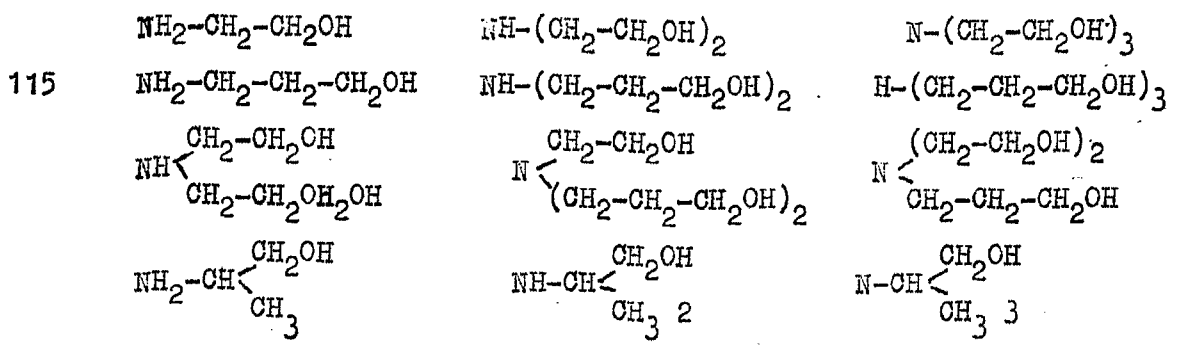
El método en cuestión prevee la solubilización de moleculas  
de estructura benzilisoquinolinica y particularmente las polihid-  
roxibenzilisoquinolinas, tales como la papaverina 1-(3,4-dihid-  
roxibenzil)- 6, 7 dihidroxisoquinolina y sus esteres o ésteres,  
105 como por ejemplo el ester tetrabenzoico de la papaverolina, usan-  
do cantidades moderadas de una alcanolamina.

Las soluciones de esta forma obtenidas, consienten la solu-  
ción con agua, la intervención de sistemas tampon, la parcial neu-



110 tralización de la alcalinidad libre y poseen las característi-  
cas necesarias y suficientes para el suministro parenteral de  
las mismas.

Particularmente el método en cuestión prevee la utiliza-  
ción de los siguientes tipos de oxialquilaminas (alcanolaminas):



120 Es necesario hacer presente que las oxialquilaminas (alca-  
nolaminas) tienen un notable poder solvente sobre las moléculas  
benzilisoquinolicas, independientemente o casi independiemen-  
te de la naturaleza de la posición y del número de los susti-  
tuyentes.

125 Las alquilaminas tienen propiedades analogas, notablenmen-  
te más atenuadas, pero, con respecto a las oxialquilaminas (al-  
canolaminas) y son responsables de reacciones de ammonolisis e  
hidrolisis.

130 Las oxialquilaminas monosustituídas tienen propiedades di-  
solventes mayores con respecto a las oxialquilaminas bisustitui-  
das y estas ultimas mayores con respecto a las oxialquilaminas  
trisustituídas. Es decir la etanolamina tiene un poder disol-  
vente mayor que la dietanolamina y esta última tiene a su vez  
135 una capacidad disolvente mayor que la trietanolamina.

La aplicación de la cadena del radical oxialquilico, den-  
tro de ciertos limites, confiere a la molecula mayores propie-  
dades disolventes. Es decir la propanolamina tiene un poder di-  
solvente mayor que la etanolamina y por consiguiente de la dieta-  
nolamina y de la trietanolamina.

140 Tambien en las propanolaminas se comprueba el hecho, ex- . .



145 puesto ya anteriormente, es decir, que el aumento del número de los sustituyentes oxialquilicos atenúa el poder solubilizante de las moléculas benzilisoquinolinicas, y más especialmente, la propanolamina tiene una capacidad disolvente mayor que la de la dipropanolamina y esta última mayor que la de la tripropanolamina.

150 Se ha comprobado además que en una misma oxialquilamina - mono- o bisustituida, la sustitución de átomos de hidrógeno residuales con radicales alquilicos, cualquiera que sea la longitud de la cadena, incluso si esta es ramificada, atenúa las características disolventes.

155 Se ha comprobado que la disolución de las moléculas benzilisoquinolinicas con las oxialquilaminas (alcanolaminas) tendrá que ser efectuada con especiales precauciones, por tratarse de reacciones exotermicas que pueden provocar fenómenos de saponificación y con ello favorecer las reacciones de oxidación.

160 Es indispensable por lo tanto actuar con sistemas refrigeradores en presencia de agentes antioxidantes y en corriente de gas inerte.

Se hace constar que las soluciones acuosas procedentes de las reacciones entre oxialquilaminas y benzilisoquinolinas pueden ser concentradas a voluntad mediante agua o sistemas tampón.

165 Los sistemas tampones estudiados son: citratos, tartaratos, succinatos de etanolamina y propanolamina, citratos, tartaratos de N-metilglucoamina.

A título de ejemplo se especifican más abajo algunos ejemplos de actuación del presente invento:

170 EJEMPLO 1.- En un matraz de cinco bocas de 3000 ml. montado en un sistema refrigerador y dotado de agitador, termómetro, sistema de carga provisto de cierre, embudo con grifo, tubo para admisión de nitrógeno, se introducen 240 gr. de etanolamina y 1,2 gr. <sup>de</sup> butilhidrocianol (antioxidante) u otro antioxidante.



175 Se hace pasar durante 10-15' una corriente de nitrógeno y a través de la tolva de carga se inicia lentamente la introducción de 120 gr. del derivado tetrabenzolado, teniendo la precaución de operar en agitación, de controlar la temperatura que no tendrá que superar los 10-15<sup>0</sup>, y finalmente siempre en corriente de nitrógeno. Terminada la alimentación de la sustancia que debe disolverse, se mantiene el aparato en marcha hasta la disolución total, siempre en corriente de nitrógeno. En este momento desde el embudo dotado de llave se hacen caer 400 ml. de una solución tampón de la que precedentemente se ha extraído el aire y que tiene la siguiente composición: ácido cítrico monohidrato 185 4 g. -N-metilglucoamina 7,45 gr. agua q.s. 400 ml. Se agrega agua hasta un volumen total de 2.400 ml. la solución así preparada es aspirada en recipientes de 5000 ml. y filtrada por filtro esterilizador y depirogenante en presión de nitrógeno. Puede ser distribuida en ampollas después de filtrada y las ampollas tendrán que ser cerradas en corriente de nitrógeno. 190

EJEMPLO 2.- En un aparato, como el descrito precedentemente, se introducen 240 gr. de etanolamina y 1,2 gr. de butilhidroxianicol (antioxidante) u otro antioxidante. Se hace pasar por 10-15' una corriente de nitrógeno y a través de la tolva de carga se 195 inicia lentamente la introducción de 145 gr. de polihidroxibenzil derivado (papaverolina), teniendo la precaución de operar sin dejar de agitar, de controlar la temperatura que no tendrá que superar los 10-15<sup>0</sup>C, y siempre en constante corriente de nitrógeno.

200 Terminada esta fase, desde el embudo dotado de llave se hace caer 400 ml. de una solución tampón de la que precedentemente ha sido extraído el aire y que se compone de: ácido cítrico monohidrato 4 gr. etanolamina 2,35 gr. agua q.s. a 400 ml.; se adiciona finalmente agua destilada hasta alcanzar el volumen de 205 2400 ml. La solución así preparada es aspirada en recipiente metálico de 5000 ml. y filtrada en filtro depirogenante y este-



rilizante a presión de nitrógeno. Puede ser distribuida en ampollas después de filtrada y las ampollas serán cerradas en corriente de nitrógeno.

210 EJEMPLO 3.- En un aparato, según precedentemente se ha descrito, se introducen 120 gr. de etanolamina y 140 grs de dietanolamina y 1,3 gr. de ácido nordihidroguaiantico (antioxidante). Se hace pasar durante 10-15' una corriente de nitrógeno y a través de una tolva de carga se inicia lentamente la carga de 120 gr. del derivado tetrabenzoilado, teniendo cuidado de operar sin dejar de agitar, de controlar la temperatura que no debe superar los 10-15°C, y siempre en corriente de nitrógeno. Una vez terminada la alimentación del derivado tetrabenzoilado se tiene el sistema en funcionamiento hasta la disolución total, siempre bajo corriente de nitrógeno. A este punto y desde el embudo dotado de llave se dejan entrar 400 ml. de una solución tampón, a la que precedentemente se ha extraído el aire compuesta de: ácido cítrico monohidrato 4 gr. dietanolamina 4,1 gr. agua q.s. a 400 ml; se adiciona finalmente agua destilada q.s. a 2400 ml. Las operaciones de filtrado, esterilización, depirogenación, y envasado se efectúan como en los precedentes casos.

225 EJEMPLO 4.- En aparato como el descrito precedentemente se introducen 60 gr. de etanolamina- 140 gr. de dietanolamina y 160gr. de trietanolamina y 0,8 gr. de propillogalato (antioxidante) u otro antioxidante. Se hace pasar durante 10-15' una corriente de nitrógeno y mediante la tolva de carga se inicia lentamente la introducción de 60 gr. del derivado tetrabenzolado y 72,5 gr. de polihidroxilbenzil-derivado (papaverolina), teniendo la precaución de operar sin dejar de agitar, controlar la temperatura que no debe superar los 10-15°C, y esto siempre en corriente de nitrógeno. Una vez terminada la alimentación de la mezcla, que debe disolverse, se tiene el aparato en acción hasta la total disolución, siempre en corriente de nitrógeno.

230 Seguidamente desde el embudo dotado de llave se dejan caer



240 800 ml. de una solución compuesta de: ácido cítrico monohidrato 8 gr. etanolamina 2,35 gr. dietanolamina 4,1 gr. agua q.s. 800 ml. Se agrega agua destilada q.s. 2400 ml. Las operaciones de filtrado, esterilizado y depirogenación, envasado se procede como en los precedentes casos.

245 EJEMPLO 5.- En aparato como el que se ha descrito precedentemente se introducen 140 gr. de dietanolamina y 160 gr. de trietanolamina, 76 gr. de propanolamina y 0,65 gr. de nordidroguaianico y 0,40 gr. de propilegalato (antioxidante). Se hace pasar durante 10-15' una corriente de nitrógeno y a través de la tolva de carga se inicia lentamente la introducción de 50 gr. de derivado tetrabenzoilado, 72,5 gr. del polihidroxibenzil derivado (papaverolina), teniendo la precaución de operar sin dejar de agitar y de controlar la temperatura que no debe pasar de los 10-15°C, y siempre en corriente de nitrógeno. Una vez terminada la alimentación de la mezcla que debe disolverse se mantiene el aparato en marcha hasta la total disolución en corriente de nitrógeno. Una vez esto obtenido desde el embudo dotado de llave, se deja entrar 1200 ml. de una solución compuesta de: ácido cítrico monohidrato 12 gr. propanolamina 2,5 gr. trietanolamina 4,8 gr. N-metilglucoamina 7,45 gr. agua q.s. a 1200 ml. Se adiciona finalmente agua destilada q.s. a 2400 ml. Las operaciones de filtrado, esterilización depirogenación, envasado se efectúan como en los casos precedentes.

El procedimiento en cuestión se ha descrito precedentemente a título de ejemplo no limitativo.

265 Descrita suficientemente la naturaleza y alcance de la presente invención, se hace constar que en la misma, podrán ser variables los materiales, dimensiones y en general aquellos otros detalles accesorios o secundarios que no alteren, cambien ni modifiquen la esencialidad propuesta.

270 Los términos en que queda redactada esta memoria son ciertos y fiel reflejo del objeto descrito, debiéndose tomar en un . .



sentido mas amplio, y nunca en forma limitativa.

REIVINDICACIONES

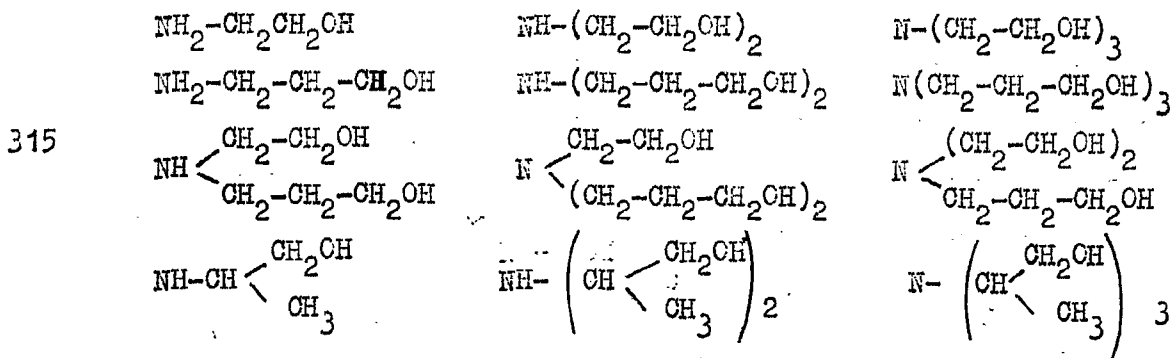
Se reivindica como de la propia y nueva invención la propiedad y explotación exclusiva de:

- 275 1ª.- Metodo para la solubilización de compuestos benzilisoquinolinicos, sustituidos o no sustituidos, con funciones varias, sobretudo fenolicas o fenolicas esterificadas, caracterizado por el hecho de que este prevee la utilización, como agentes solubilizantes, de una o mas alcanolaminas alifaticas, en presencia o no de sistemas tampon, formados por una sal, por un
- 280 ácido organico, tal como el citrico, tartarico, succinico, maleico con una alcanolamina y/o N-metilglucamina en presencia o no de compuestos antioxidantes; tal procedimiento de disolución se efectua en corriente de gas inerte, con refrigeración, a una
- 285 temperatura comprendida entre los 10 y los 15°C y con una temperatura final de 20°C y de forma tal que la concentración de la alcalonamina en la solución final se halle comprendida entre 50 y 200 mg/ml., preferentemente en la zona comprendida entre los 100 mg. y los 200 mg/ml., siendo la concentración
- 290 del citrato de N-metilglucamina en la solución final comprendida entre los 5 mg. y los 10 mg/ml, mientras que el pH de la disolución final inyectable se halla comprendido entre los 7,8 y los 8,5 o preferentemente en la zona de los 7,8 o 8. La preparación se efectua de forma que la concentración de compues-
- 295 tos benzilisoquinolinicos de la disolución final inyectable se halle comprendida entre los 50 y 100 mg./ml.
- 300 2ª.- Metodo para la solubilización de compuestos benzilisoquinolinicos, según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que prevee particularmente la disolución con una o más alcalonaminas alifaticas en presencia o no de sistemas tampón de un especial derivado benzilisoquinolinico, definible como 1-(3,4(dioxibenzil)-6,7 dioxiisoquinolina.



305 3a.- Metodo para la solubilización de compuestos benzilisoquinolinos, según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el mismo prevee en particular la solubilización, con una o mas alcanolaminas alifaticas, en presencia o no de sistemas tampon, de un especial derivado benzilisoquinolinico, definible como 1-(3,4 dibenzoiloxibenzil)-6,7 dibenzoiloxiisoquinolina.

310 4a.- Metodo para la solubilización de compuestos benzilisoquinolinicos, según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el mismo prevee la utilización, como agentes disolventes, de oxialquilaminas (alcanolaminas) del tipo:



320 5a.- Metodo para la solubilización de compuestos benzilisoquinolinicos, obtenidos mediante el procedimiento descrito en las reivindicaciones 1,2,3 y 4 caracterizados por el hecho de ser disueltos con una o mas alcalinoaminas alifaticas.

6a.- " METODO PARA LA SOLUBILIZACION DE COMPUESTOS BENZILISOQUINOLINICOS. "

Consta la presente memoria descriptiva de once hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.

MADRID DE FEBRERO DE 1.968.-

RODOLFO DE LA TORRE ROSELLO  
P. F.

Emilio García Arceaga