



418931

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION TERA -
PEUTICA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a composiciones
terapéuticas y a un procedimiento para su preparación.

Las composiciones terapéuticas proporcionadas por
el presente invento contienen como ingredientes activos

5. 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-
-ona (que en lo que sigue se denomina bromazepam), o una
sal de ella farmacéuticamente aceptable y N-[(1-etil-2-pi-
rrolidinil)metil]-2-metoxi-5-sulfamoil-benzamida (que en
lo que sigue se denomina sulpiride), o una sal suya farma-
10. céuticamente aceptable. Si se desea las composiciones te -

20 SET.



rapéuticas también puede contener materias de vehículo y/o coadyuvantes inertes aceptables en farmacia.

5. El bromazepam es una sustancia conocida con marcadas propiedades de relajamiento de la musculatura, anti-convulsivas, sedantes y antiagresivas. El sulpiride es igualmente una sustancia conocida que despliega marcado antagonismo contra los efectos de la aponorfina, así como acciones antipsicóticas, pero en cambio sin actividad sedante y con acciones catalépticas que sólo aparecen a dosis altas.
10. El presente invento se basa en el sorprendente hallazgo de que con la administración de las composiciones terapéuticas proporcionadas por el invento, en las que se hallan en combinación los dos ingredientes activos, bromazepam y sulpiride, se obtiene una acción que no corresponde simplemente a la suma de las actividades de los dos componentes individuales. Por el contrario la acción sedante-relajadora de la musculatura que tiene el bromazepam queda sorprendentemente reducida en alto grado por su combinación con el sulpiride.
15. La Tabla I que sigue muestra los resultados obtenidos en la prueba de la varilla giratoria, que es representativa para determinar la actividad sedante-relajadora muscular con la administración de bromazepam solo, de una parte, y de bromazepam y sulpiride en diversas proporciones, de otra parte. Se apreciará de los resultados siguientes
- 20.
- 25.



que la combinación de sulpiride con bromazepam disminuye fuertemente la acción sedante-relajadora de la musculatura del bromazepam.

TABLA I

	Ingrediente(s) activo(s)	Dosis en mg/kg, p.o.	Disminución del tiempo de sostenimiento (período de permanencia) en % (control = 100%)
5.	Bromazepam	0,4	53 ± 5
10.	Bromazepam + Sulpiride	0,4 + 10	19 ± 2.6
15.	Bromazepam + Sulpiride	0,4 + 30	20 ± 5
20.	Bromazepam + Sulpiride	0,4 + 100	15 ± 0,8
25.	Bromazepam + Sulpiride	0,4 + 1000	16 ± 2.5

20 SET.



La Tabla II que sigue muestra los resultados obtenidos en la prueba de pentetrazol, que es representativa para determinar la actividad anticonvulsiva. Se apreciará con estos resultados que la actividad anticonvulsiva del bromazepam se conserva ampliamente después de combinarse con sulpiride.

TABLA II

	Ingrediente(s) activo(s)	Dosis en mg/kg, p. o.	Proporción de pentetrazol
10.	Bromazepam	1.4	2,58 ± 0,13
	Bromazepam	1.4	
	+	+	2.18 ± 0,08
15.	Sulpiride	10	
	Bromazepam	1.4	
	+	+	2.25 ± 0.16
	Sulpiride	30	
20.	Bromazepam	1.4	
	+	+	2.53 ± 0.14
	Sulpiride	100	

En la realización de las pruebas antes mencionadas ambos ingredientes activos se administraron en forma de

20 SEP 1973

bases libres y el bromazepam se administró en forma finamente disgregada.

- Las composiciones terapéuticas conforme a este invento son aptas para el tratamiento de los trastornos psicossomáticos, de las psiconeurosis y de ciertas formas de esquizofrenia y pueden emplearse también como antiemético. En términos generales, estas composiciones terapéuticas se caracterizan por un ensanchamiento del espectro de acción de los ingredientes individuales con sedación solamente ligera, circunstancia esta última que puede ser de gran ventaja en muchos casos.
- 5.
- 10.

- En las composiciones terapéuticas conforme a este invento los dos ingredientes activos están presentes, de preferencia, en forma de bases libres, pero pueden utilizarse también en forma de sales aceptables farmacéuticamente; por ejemplo, como clorhidratos, bromhidratos, sulfonatos de para-tolueno, sulfonatos de metilo y similares. Los clorhidratos constituyen las sales preferidas.
- 15.

- Las composiciones terapéuticas antes citadas pueden prepararse, según este invento, mezclando entre sí bromazepam o una sal de él farmacéuticamente aceptable, y sulpiride, o una sal de él farmacéuticamente aceptable, así como, si se desea, materias de vehículo y/o coadyuvantes inertes aceptables en farmacia. Las mezclas resultantes pueden prepararse en formas de dosificación apropiadas pa-
- 20.
- 25.



ra administración oral, como por ejemplo, de pastillas, cápsulas, soluciones para gotas, o en formas de dosificación apropiadas para la administración parenteral. Los métodos para preparar estas diversas formas de dosificación son de por sí conocidas.

5. Ejemplos de materias de vehículo son aquellas que se utilizan normalmente en la industria farmacéutica como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquili englicoles, vaselina, etc. En caso necesario, las composiciones terapéuticas pueden esterilizarse y/o contener materias coadyuvantes, como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores.

15. La proporción cuantitativa de ambos ingredientes activos, el bromazepam y el sulpiride, presentes en las composiciones, puede variar dentro de amplios límites. De conveniencia están presentes, por parte en peso de bromazepam (o la cantidad equivalente de una sal de él farmacéuticamente aceptable), alrededor de 5 a 200 partes en peso, y preferentemente alrededor de 20 a 100 partes en peso, de sulpiride (o la cantidad equivalente de una sal de él farmacéuticamente aceptable). Una dosis individual preferida para los adultos contiene alrededor de 2 mg a 6 mg de bromazepam (o la cantidad equivalente de una sal de él farmacéu-

20. 25.

20 OCT. 1974



ticamente aceptable) y alrededor de 50 mg a 200 mg de sulpiride (o la cantidad equivalente de una sal de él farmacéuticamente aceptable). Como es lógico, se apreciará que para los niños o los pacientes ancianos o debilitados se administrarán dosis menores y que las proporciones antes citadas se dan tan solo a título de ejemplo. Así pues, pueden administrarse dosis que no estén comprendidas en la gama antes citada.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

10.

EJEMPLO 1

Se preparan soluciones para gotas conteniendo los ingredientes siguientes :

	<u>Variante A</u>	<u>Variante B</u>	
	Bromazepam	3 mg	12 mg
15.	Sulpiride	50 mg	50 mg
	Sacarina sódica	5 mg	5 mg
	Amaranto al 85%	0,6 mg	0,6 mg
	Azul patente V al 85%	0,6 mg	0,6 mg
	Sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético	0,1 mg	0,1 mg
20.	Aroma	c.s.	c.s.
	Propilenglicol	hasta 1 cc	hasta 1 cc

Se disuelven en el propilenglicol, a 70°, la sacarina sódica, la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético, el amaranto al 85% y el azul patente V al 85%. Des-

25.



pués del enfriamiento hasta 40°C de la solución resultante, se disuelve en ella el bromazepam y el sulpiride. Después de enfriar hasta la temperatura del ambiente, se mezcla a la solución el aroma.

5.

EJEMPLO 2

Se preparan, en ampollas doble, soluciones inyectables conteniendo los ingredientes siguientes :

A) Ampolla conteniendo los		<u>Variante A</u>	<u>Variante B</u>
<u>Ingredientes activos</u>			
10.	Bromazepam	3,0 mg	12,0 mg
	Sulpiride	50,0 mg	50,0 mg
	Alcohol absoluto	500,0 µl	500,0 µl
	Alcohol bencílico	100,0 mg	100,0 mg
	Propilenglicol	hasta 2,5 cc	hasta 2,5 cc
15.	B) <u>Ampolla de diluyente</u>		
	p-hidroxi benzoato metílico	2,0 mg	2,0 mg
	p-hidroxi benzoato propílico	0,25 mg	0,25 mg
	agua para inyección	hasta 2,5 cc	hasta 2,5 cc

20. Para preparar la ampolla conteniendo los ingredientes activos se disuelven dichos ingredientes en el alcohol bencílico y el propilenglicol con ligero calentamiento. Después de enfriar hasta la temperatura del ambiente, se añade el alcohol y se completa la mezcla con propilenglicol hasta el volumen final. La solución obtenida se envasa en

25. ampollas de 5 cc conteniendo cada una 2,5 cc de solución.

20 CFT.



Para preparar la ampolla del diluyente, se disuelven en agua para fines de inyección, con fuerte calentamiento, los dos ésteres de ácido para-hidroxibenzoico.

5. El diluyente se envasa en ampollas de 3 cc de capacidad, conteniendo cada una 2,5 cc de diluyente.

Las ampollas conteniendo ingredientes activos y las ampollas de diluyente se someten a tratamiento antimicrobiano por filtración de gérmenes o permanencia en autoclave. Para la preparación de la solución lista para inyectar, se mezclan 2,5 cc de la solución conteniendo los ingredientes activos con 2,5 cc del diluyente.

10.

EJEMPLO 3

Se preparan pastillas conteniendo los ingredientes siguientes :

15.	Bromazepam	6,0 mg
	Sulpiride	50,0 mg
	Lactosa	80,0 mg
	Almidón de maíz	44,0 mg
	Colidón	14,0 mg
20.	Talco	5,4 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,6 mg</u>
		200,0 mg

Se humedecen con una solución de colidón al 10 % los dos ingredientes activos, la lactosa y alrededor de 5/6 del amidón de maíz. Se granula la pasta resultante y se la

25.



seca a unos 43°C. El granulado seco se pasa por una máquina desmenzadora, se mezcla en una mezcladora con el resto del almidón de maíz, el talco y el estearato de magnesio y luego se comprime en pastillas con un peso de 200 mg cada una.

5. Las pastillas, si se quiere, pueden proveerse de una cobertura de laca soluble en agua, que puede ser coloreada.

EJEMPLO 4

Se preparan pastillas conteniendo los ingredientes siguientes :

10.	Bromazepam	12,0 mg
	Sulpiride	50,0 mg
	Lactosa (secada por pulverización)	80,0 mg
	Celulosa microcristalina	155,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
15.	Peso total	300,0 mg

Los ingredientes reseñados, bien mezclados, se comprimen directamente en pastillas con un peso de 300 mg cada una. Si se quiere, estas pastillas pueden proveerse con una cobertura de laca soluble en agua que puede ser co-

20. loreada.

EJEMPLO 5

Se preparan cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes :

25.	Bromazepam	3,0 mg
	Sulpiride	50,0 mg.

418931

- 11 -



	Lactosa	172,0 mg
	Almidón de maíz	35,0 mg
	Talco	18,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
5.	Peso total	280,0 mg

Se mezclan los ingredientes reseñados y se envasan en cápsulas encajables de gelatina dura, de tamaño apropiado.

- . . -

N O T A

10. 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. 13805/72 del 21 de septiembre de 1972.

15. 1.- Un procedimiento para preparar una composición terapéutica, caracterizado porque se constituye una composición formada por la combinación de una parte en peso de bromazepam, o la cantidad equivalente de una sal suya farmacéuticamente aceptable, con alrededor de 5 a 200 y particularmente de 20 a 100 partes en peso de sulpirido, o la cantidad equivalente de una sal suya farmacéuticamente aceptable, como componentes activos y, si se desea, con 20. materias de vehículo y/o coadyuvantes aceptables en farmacia, en forma tal que la composición resultante pueda fraccionarse en dosificaciones unitarias aptas para administración interna, contienen alrededor de 50 mg a 200 mg de 25. sulpirido, o la cantidad equivalente de una sal suya far-



1976

macéuticamente aceptable.

5.

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la combinación se utilizan preferentemente los componentes activos bromazepam y sulpiride en forma de bases libres.

3. Un procedimiento para preparar una composición terapéutica.

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Septiembre de 1973

P.a.

JAIMESERN CUYAS

P. P.