

- 3 MAR. 1978

ES

11

21

NUMERO

450.520

10

A I

FECHA DE PRESENTACION



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 602.331	32 FECHA 6 agosto 1.975	33 PAIS EE.UU.- de A.
--	-----------------------------------	---------------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SOLUCIONES SOLUBILIZABLES Y ESTABILIZADAS DE 2-CLORO-11-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)-DIBENZ [b,f] [1,4] OXAZEPINA.

71 SOLICITANTE (S)
AMERICAN CYANAMID COMPANY., entidad norteamericana

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
Bruce Edwin Haeger., James Elwood Krueger., James Alfred Lowery., Lawrence Ritter.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

- El compuesto 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]-[1,4]oxazepina es un compuesto conocido que tiene efectos terapéuticos sobre el sistema nervioso central. La patente estadounidense No. 3.546.226 da a conocer específicamente 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]-[1,4]oxazepina, sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas, su administración parenteral y su utilidad como agentes para el sistema nervioso central. La patente estadounidense No. 3.663.696 da a conocer una solución parenteral compuesta de 2-cloro-11-(1-piperazinil)-dibenz[b,f]-[1,4]oxazepina y ciertas sales de adición de ácido de la misma, en una mezcla de propilenglicol, agua y ácido ascórbico. La patente estadounidense No. 3.412.193 da a conocer la administración oral de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]-[1,4]oxazepina en propilenglicol para el propósito de ensayar la eficacia contra la fertilidad.

- Han existido problemas con las preparaciones que contienen 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]-[1,4]oxazepina. Debido a la baja solubilidad de los compuestos en agua, es difícil formular formas farmacéuticas convencionales tales como preparaciones líquidas parenterales y orales, empleando, por ejemplo agua para la inyección. Otro problema que hace difícil la preparación del compuesto en formas de dosificación líquida es su baja solubilidad en líquidos que tienen un pH básico o casi neutro. Aún otro problema asociado con el compuesto es que uno de sus productos de hidrólisis, esencialmente 2-cloro-dibenz[b,f]-[1,4]oxazepin-11(10H)-ona, es extremadamente insoluble en agua. Soluciones acuosas de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f]-[1,4]oxazepina han demostrado ser inestables e inadecuadas primordialmente debido a la pre-

5. precipitación del producto de hidrólisis precedente que se forma en cantidades vestigiales mucho antes de que la potencia de la solución haya descendido por debajo de niveles aceptables. Si bien el producto de hidrólisis es no tóxico, su precipitación es naturalmente, inaceptable en una solución inyectable de la oxazepina activa. Todos los problemas precedentes pueden solucionarse mediante la aplicación de la presente invención.

10. La oxazepina de la presente invención y sus sales de adición de ácido pueden prepararse como se ilustra en la patente estadounidense No. 3.663.696.

15. La presente invención proporciona concentrados orales estables y concentrados parenterales de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[5,6][1,4]oxazepina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y no tóxicas.

20. La presente invención se refiere específicamente a una mejorada solución estabilizada y solubilizada que comprende como principal ingrediente activo base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[5,6][1,4]oxazepina o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma disuelta en una solución acuosa de aproximadamente 50% a aproximadamente 80% (preferiblemente aproximadamente 70% v/v) de propilenglicol que tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0 (preferiblemente aproximadamente 6,0) y, opcionalmente, que contiene de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% (preferiblemente aproximadamente 5%) de polisorbato 80 que es una mezcla de ésteres de oleato de sorbitol y anhídridos de sorbitol, que consisten primordialmente en los monoésteres, condensados con aproximadamente 20 moles de óxido de

25.

30.

etileno. La presente invención se refiere específicamente a soluciones parenterales y concentrados orales de acuerdo con lo precedente.

5. La presente invención se refiere a un método para solubilizar y estabilizar 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina que comprende disolver el compuesto en aproximadamente soluciones acuosas de 50% a 80% (preferiblemente 70% v/v) de propilenglicol regular el pH entre aproximadamente 5,0 y 7,0 (preferiblemente un pH de 6,0) con ácido mineral diluido tal como ácido sulfúrico o clorhídrico diluido (por ejemplo 10%); opcionalmente agregar aproximadamente 2% a aproximadamente 10% (preferiblemente aproximadamente 5%) de polisorbato 80; y agregar agua hasta el volumen deseado (agua para inyección en el caso de parenterales). Tal procedimiento tiene las ventajas de proveer una solución farmacéuticamente aceptable estable de la oxazepina activa en donde: la solución está completa y permanece de este modo durante periodos prolongados; el pH conduce a mantener una solución y no incompatible para administración oral o parenteral; la estabilidad es buena; y vestigios del producto de hidrólisis conservado permanecen en solución.

10.

15.

20.

La adición de Polisorbato 80 hasta un nivel de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 10%, si bien no es absolutamente necesario produce una ventaja adicional para la solución parenteral y el concentrado oral. Debido a que 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina se cristaliza desde un medio neutro o básico, la oxazepina tiene una tendencia de cristalizarse cuando se administra parenteralmente a fluidos del cuerpo (pH aproximadamente 7,0). La adición de Polisorbato 80 eleva el nivel de solubilidad de la oxazepina

25.

30.

en el propilenglicol acuoso al 70% y elimina la cristalización durante administración intramuscular.

5. La adición de Polisorbato 80 al concentrado oral es ventajosa cuando se desea agregar el concentrado a alimentos o bebidas no ácidas debido a que la oxazepina se precipita al diluirse con tales alimentos a menos que esté presente Polisorbato 80.

10. El compuesto 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina puede emplearse en las soluciones de la presente invención ya sea en la forma de su base libre o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas, preferiblemente la sal de succinato. Otras sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas consideradas apropiadas además del succinato incluyen el clorhidrato, sulfato, fosfato, citrato, tartrato, maleato, fumarato, heptanoato, pamoato, etc.

15. La solución parenteral de la presente invención puede prepararse como sigue: los concentrados de ingredientes se basan en el volumen final a menos que se defina lo contrario.

20. 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]-oxazepina en una cantidad suficiente para proveer un porcentaje en peso/volumen final de 0,5% a 5% (5 mg/cc a 50 mg/cc) se disuelve en 50% a 80% v/v de propilenglicol F.E.U. La solución se regula a pH 5,0-7,0 con un ácido mineral diluido, se diluye hasta 100% con agua para inyección F.E.U. y luego se filtra estéril. Si se desea, puede agregarse Polisorbato 80 F.E.U. a 2% - 10% a la solución de propilenglicol antes de diluir hasta el volumen final con agua para inyección.

25. 30. Un concentrado oral de la presente invención puede

prepararse de la misma manera precedente excepto que la esterilización no es necesaria y puede substituirse el agua para inyección por agua destilada.

5. El concentrado oral puede agregarse a alimentos para el propósito de producir una forma apetecible de la oxazepina para disimular su presencia, por ejemplo para administración a pacientes que pueden rechazar la droga si están concientes de la misma. Tales pacientes incluyen personas mentalmente alteradas, como en hospitales mentales; niños; personas seniles, etc. Si bien puede utilizarse una variedad de alimentos para estos propósitos, los alimentos líquidos son especialmente adaptables y particularmente jugos de frutas, tales como jugo de naranja y bebidas relacionadas. Pueden utilizarse concentrados orales que contienen aproximadamente 10-50 mg de droga por ml de concentrado, siendo preferido aproximadamente 25 mg/ml.
10. El concentrado oral puede agregarse a alimentos en cantidades de hasta 7 ml de concentrado por 100 g de alimento, siendo preferido aproximadamente 1,8-3,5 ml/100 g. La cantidad total de concentrado dependerá naturalmente de la naturaleza de la enfermedad en el paciente, pero, en general, puede utilizarse por día desde 0,5 a 6 ml de concentrado de ml que contiene por ejemplo 25 mg/ml, con una gama preferida de 2 a 4 ml. Tal cantidad puede proporcionarse en una dosis o dividirse en 2, 3 ó 4 dosis que se proporcionan a intervalos apropiados.
- 15.
- 20.

25. Ejemplo 1

Preparación de solución parenteral de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina

30. Una porción de 6,30 g de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepina se agrega a 2100 ml de propilenglicol de calidad de F.E.U. y se mezcla. Se agrega y

5. se mezcla una porción de 800 ml de agua para inyección. El pH se regula a 6,2 con ácido clorhídrico al 10%, se mezcla y se calienta a 60°C durante 30 minutos. El pH se regula a 6,0 con ácido clorhídrico al 10% (haciendo un volumen total de ácido clorhídrico utilizado de 51 ml). La mezcla se diluye hasta 3000 ml con agua para inyección y se filtra estéril a través de un filtro Selas de 293 mm o su equivalente que tiene una membrana de 0,22u. La solución final tiene una potencia de 2,0% de ingrediente activo.
10. La formulación se llena en ampollas o ampolletas conteniendo cada una 2,0 ml (representando 40 mg de droga).
- Ejemplo 2
Preparación de solución parenteral de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina
15. Una porción de 105,63 g de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina se agrega a una mezcla de 1400 ml de propilenglicol F.E.U. y 400 ml de agua para inyección y mezcla. El pH se regula a 6,0 con ácido clorhídrico al 10%. Se agrega una porción de 100 g de Polisorbato
20. 80 F.E.U. El pH se regula a 6,0 con ácido clorhídrico al 10% y la solución se diluye hasta 2000 ml con agua para inyección. La solución se filtra a través de una almohadilla Millipore AP20 y luego una membrana de plata de 0,2u o su equivalente. La solución final tiene una potencia de 5,0% de ingrediente
25. activo.
- La formulación se llena en ampollas o ampolletas conteniendo cada una 0,2 ml (representando 100 mg de droga).
- Ejemplo 3
Preparación de un concentrado oral de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina
30. Una porción de 12,600 ml de propilenglicol F.E.U.

5. se coloca en una olla de acero inoxidable de 25 litros. Se agrega y se mezcla una porción de 4 litros de agua. Se agrega y se mezcla una porción de 474 g de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina. El pH de la solución se regula a 6,0 con ácido clorhídrico al 10%. Esta solución se diluye hasta 18000 ml con agua. Se mezcla, el pH se vuelve a regular 6,0 y luego se filtra a través de una almohadilla Millipore AP 20 y una membrana resistente a solvente de 0,45 a 1,2 micrones. La potencia de la solución final es de 2,5% de ingrediente activo.
- 10.

Ejemplo 4

Uso o concentrado oral de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina

15. Un concentrado oral que contiene 2,5% p/v de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina en propilenglicol acuoso al 70%, preparado como en el ejemplo 3, se agregó a jugo de uva, jugo de naranja, o ananá, agregando 3,5 ml de concentrado por 100 g de jugo (0,83 mg de droga por ml de bebida). El sabor, apariencia, y pH de las bebidas fué aceptable y la estabilidad fué satisfactoria durante por lo menos 24 hr en los jugos señalados.
- 20.

Ejemplo 5

Formulaciones típicas son:

<u>Parenteral</u>	<u>Porcentaje p/v</u>
25. Base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[<u>b,f</u>][<u>1,4</u>]oxazepina	5,25
Polisorbato 80 Calidad de Activo de Alimento F.E.U.	5,0
Acido clorhídrico-reactivo c.s. pH 6,0	c.s.
Propilenglicol F.E.U.	70,0 (v)
Agua para inyección F.E.U. c.s. agregada	100,0 (v)

Oral

	Base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz- [b,f][1,4]oxazepina	2,63
	Acido clorhídrico - reactivo c.s. pH 6,0	c.s.
5.	Propilenglicol F.E.U.	70,0 (v)
	Agua (destilada)	100,0 (v)

10. Otros ingredientes que no afectan adversamente la solución parenteral o concentrado oral pueden también ser agregados tales como reguladores, preservativos, aromatizantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes de suspensión, y similares. También, pueden agregarse cantidades menores de otros ingredientes siempre que no afecten adversamente la solución o concentrado.

15. La eficacia de la solución de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina, preparados de acuerdo con la presente invención, puede ilustrarse mediante una comparación de su potencia con la forma encapsulada de este compuesto. Para tal ensayo, se utilizaron ratas macho de la especie Wistar. El contenido de cápsula que comprende succinato de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina y excipientes convencionales se suspenden en un vehículo de almidón al 2% y se administra a ratas por alimentación forzada a un régimen de 0,5 ml. por 100 g de peso corporal. Se utilizan nueve niveles de dosis que varían de 0,06 a 2,0 mg/kg con 10 a 15 ratas por dosis. Una solución parenteral que comprende base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f][1,4]oxazepina a una concentración de 20 mg/ml en propilenglicol a 20. 70% se inyecta en las ratas sin diluir, intramuscularmente en volúmenes de microlitro. Se utilizan ocho niveles de dosis que varían de 0,12 a 12,0 mg/kg con 10 a 40 ratas por dosis.

30. Cada rata se ensaya con relación a catalepsia, una

medida de la actividad neuroléptica de la droga, a diversos periodos de hasta 6 hr luego de la administración de la droga. El criterio para catalepsia es el mantenimiento de la posición de la pata en cuatro corchos durante más de 10 seg. La dosis efectiva media, aquella en que 50% de los animales demostraron catalepsia, se calcula a diversos intervalos de tiempo luego de la administración de la droga.

Los resultados aparecen en la tabla I.

T A B L A I

Horas después de Inyección	Dosis efectiva media (DE ₅₀) (límites de confianza 95%)	
	Suspensión de Cápsula (Succinato)	Base de Solución Parenteral
0,25	12,0 (6,7-21,6)	7,0 (4,7-10,3)
0,5	2,1 (1,4-3,4)	2,8 (2,1-3,8)
0,75	0,57 (0,36-0,91)	0,97 (0,65-1,5)
1,0	0,32 (0,20-0,52)	0,50 (0,40-0,62)
1,5	0,21 (0,14-0,31)	0,36 (0,27-0,48)
3,0	0,15 (0,09-0,24)	0,19 (0,15-0,24)
6,0	0,12 (0,07-0,20)	0,15 (0,11-0,21)

Los resultados precedentes demuestran que no hay ninguna diferencia real en potencia entre las formas oral (cápsula) y parenteral (intramuscular) en cualquier periodo de tiempo hasta 6 hr después de la administración de la droga.

La estabilidad favorable de las soluciones orales y parenterales de la presente invención ha sido establecida en numerosos ensayos. El criterio de estabilidad es la carencia de precipitación del producto de hidrólisis 2-cloro-dibenz [5,f] [1,4] oxazepin-11(10H)-ona. En general, la cristalización

de este producto de hidrólisis no ocurre a concentraciones por debajo de 500 mcg/ml en estas nuevas soluciones. Tres de tales estudios fueron los siguientes:

5. En un primer estudio un número de soluciones de 10 mg/ml de base de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina se preparan en propilenglicol acuoso al 50%, 60%, y 70% a pH 6,0. Un estudio de estabilidad de 15 meses produjo los resultados combinados indicados en la tabla II.

T A B L A II

10.

Contenido de Propilen Glicol	Producto de Hidrólisis (mcg/ml)	Potencia de Componente Activo Como % de Potencia Inicial
50%	120	98,2
60%	110	98,3
70%	100	98,5

15.

20. Todas las soluciones tienen niveles aceptables de potencia y ninguna demuestra una precipitación del producto de hidrólisis.

20.

25. En un segundo estudio se prepara una solución parenteral de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-dibenz[b,f]/[1,4]oxazepina a una concentración de 15 mg/ml el 70% v/v de propilenglicol en agua para inyección de F.E.U. a un pH de 6,0. Se lleva a cabo un estudio de estabilidad a diversas temperaturas y para diversos periodos de tiempo como se indica en la tabla III, para medir la potencia retenida del componente activo como también el aumento en la concentración del producto de hidrólisis.

25.

T A B L A III

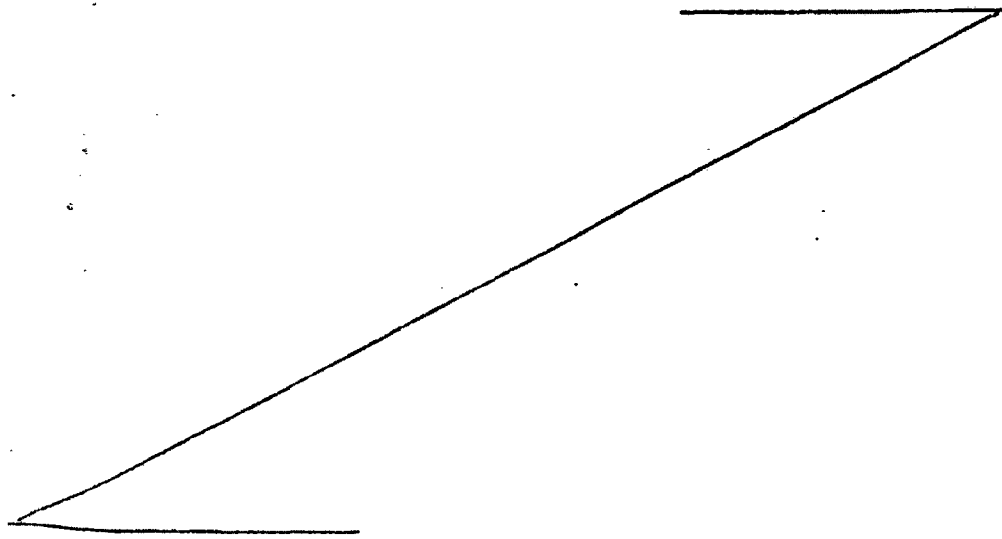
Condición de Almacen	Potencia (mg/ml)	Producto de Hidrólisis (mcg/ml)	Aspectencia Física
5. Fresco	16,0	26	Clara
Temp. Amb. 2 meses	15,4	55	"
4	15,6	67	"
6	15,6	94	"
11	15,4	142	"
13	15,1	144	"
18	14,3	260	"
10. 42°C 1 Mes	16,0	124	"
2	14,5	192	"
4	15,5	340	"
56°C 2 Semanas	15,3	163	"
1 Mes	16,0	320	"
2	14,5	580	"
70°C 1 Semana	15,0	370	Precipitado
2	14,8	467	"

15.

En un tercer ensayo se preparó una solución parenteral de ingrediente activo con una concentración de 20 mg/ml como se describe en el segundo estudio de estabilidad.

20.

Los resultados aparecen en la tabla IV.



T A B L A IV

Condición de Almacenamiento	Potencia (mg/ml)	Producto de Hidrolisis (mcg/ml)	Apariencia Física
Fresco	21,6	33,0	Claro
Temp.Amb. 2 Meses	21,1	62,7	"
4	22,3	78	"
6	20,8	116	"
11	20,7	160	"
13	20,6	184	"
18	20,5	340	"
42°C 1 Mes	21,8	146	"
2	20,5	232	"
4	20,2	436	"
56°C 2 Semanas	21,0	185	"
1 Mes	20,6	374	"
2	19,4	732	"
70°C 1 Semana	20,7	480	Precipitado
2	20,6	623	"

Como puede apreciarse a través del segundo y tercer estudio de estabilidad, las soluciones de la presente invención presentan una excelente estabilidad aún bajo condiciones aceleradas.

5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

5 1.- Procedimiento para la obtención de soluciones so-
lubilizables y estabilizadas de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperiza-
nil)9dibenz [b,f] [1,4] oxazepina o una sal farmaceutica-
mente aceptable de la misma, caracterizado porque comprende di-
solver dicha oxazepina o su sal en aproximadamente 50% a 80% en
volúmenes de solución acuosa de propilenclicol, ajusta el pH a
aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 7,0 con ácido clorí-
dico a 10%, calentar la solución a 60°C durante 30 minutos,
10 enfriar la solución a temperatura ambiente, reajustar el pH en-
tre 5,0 y 7,0 aproximadamente con ácido clorídico a 10%, diluir
la solución a 100 por 100% con agua, filtrar la solución para
eliminar las partículas sólidas, esterilizar con refiltrado
la solución a través de una membrana resistente al disolvente
15 de 0,2 a 1,2 micras para obtener una solución final que tiene
una potencia de 2,0% a 5,0% de ingrediente activo.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque comprende la etapa adicional, tras reajustar el
pH entre 5,0 y 7,0 aproximadamente e adicionar de 2% a 10% de
polisorbato 80.

3.- Procedimiento para la obtención de soluciones so-
lubilizables y estabilizadas de 2-cloro-11-(4-metil-1-piperiza-
nil)-dibenz [b,f] [1,4] oxazepina, tal y como queda sustan-
cialmente descrito en la presente Memoria.

Esta memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 FEB. 1978

AMERICAN CYANAMID COMPANY

J. P. FERNANDEZ J. SUAREZ
p. p. Fernando J. Suarez

