

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

28 MAR. 1978

CONCEDIDA

PATENTE DE INTRODUCCION

(10) ES	(11) NUMERO 451.471	(10) A3
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 11-9-1976	

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K
(54) TITULO DE LA INVENCIÓN "UN METODO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA A BASE DE 1,3-BIS(2-CARBOXI-CROMON-5-ILOXI)-PROPAN-2-OL"	
(59) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Gran Bretaña, 21-4-72 No 1399834	
(71) SOLICITANTE (S) FISONS LIMITED 14529/71 CBC/DLR/AI	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra	
(72) INVENTOR (ES)	
(73) TITULAR (ES)	
(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 63.954)	

P.- 63.954

1 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a métodos para su preparación.

Habitualmente es cosa sencilla preparar soluciones transparentes de productos farmacéuticos solubles en agua, pero los intentos iniciales de formular el 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-propan-2-ol, o el 5,5'-[5,5'-(2-hidroxitrimetilen)dioxi]bis[4-oxo-4H-1-benzopirán-2-il]tetrazol y sus sales farmacéuticamente aceptables en forma de soluciones acuosas dieron lugar a composiciones que rápidamente llegaban a ser turbias y eran completamente inaceptables. Otra dificultad más era que la naturaleza polar de los compuestos y su alto peso molecular indicaban que podían combinarse con la mayor parte de los agentes de conservación conocidos para soluciones farmacéuticas acuosas, formando precipitados insolubles separando de este modo de la solución simultáneamente tanto ingrediente activo como agente de conservación, agravando adicionalmente el problema de la turbidez antes mencionado. Sorprendentemente se ha encontrado que, en general, tal precipitación, como ocurre, no es perjudicial para las propiedades de la solución.

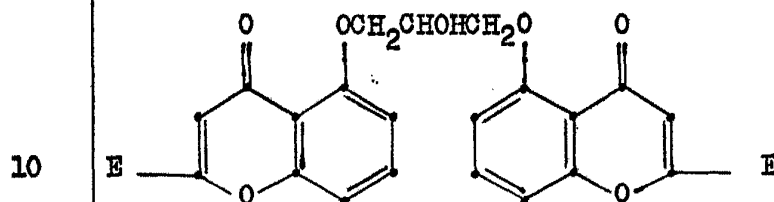
15 Se ha encontrado que es posible formular estos compuestos altamente polares de tal modo que se formen soluciones transparentes.

25 Conforme a la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa estéril, transparente, que contiene como ingrediente activo una proporción terapéuticamente útil de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-propan-2-ol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo la sal disódica), o

30

1 de 5,5'-[5,5'-(2-hidroxitrimetilen)dioxi]bis[4-oxo-4H-
-1-benzopiran-2-il]tetrazol, o una de sus sales farma-
céticamente aceptables, (por ejemplo la disódica).

5 Los ingredientes activos de esta invención pueden
ser representados como compuestos de fórmula,



en la que cada grupo E es un grupo carboxi o una de sus sa-
les farmacéuticamente aceptables; o es un grupo tetrazol o
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 La solución puede contener de 0,1% a 10%, prefe-
riblemente de 0,5 a 5% y más preferiblemente aproximadamen-
te 1 ó 2% p/v del ingrediente activo.

Además del ingrediente activo la composición pue-
de contener también una proporción eficaz de un agente que-
lante o secuestrante farmacéuticamente aceptable. Los agen-
tes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen carboxime-
tilcelulosa sódica, ácido cítrico, tartárico o fosfórico,
y compuestos amino-carboxilato, de preferencia ácido etilen
diamintetraacético o sus sales, por ejemplo su sal de cal-
cio, su sal de calcio y sodio o más preferiblemente su sal
disódica. Otros ejemplos de compuestos amino-carboxilato son
el Perma Klear 80, que puede adquirirse de Refined Products
Corporation de Lyndhurst, N.J. EE.UU. y sus derivados de
glicina, por ejemplo N,N-dihidroxiethylglicina y sus sales,
por ejemplo su sal de sodio.

25

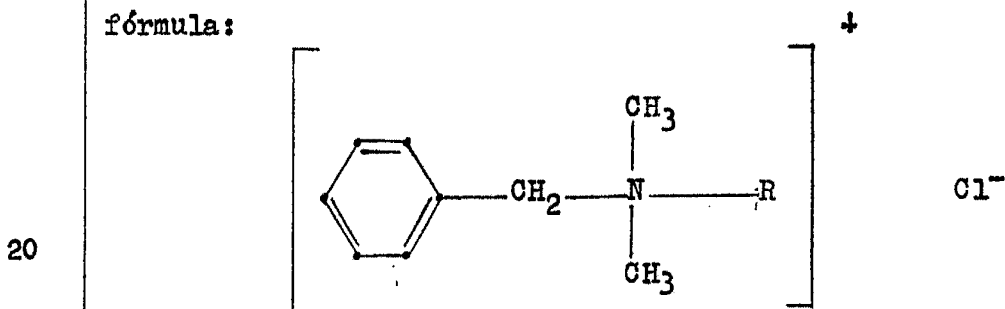
30

1 La concentración del agente quelante o secuestrante puede variar considerablemente pero en cualquier caso debe ser tal que asegure que no tenga lugar la formación de precipitado de sales metálicas del ingrediente activo. Una
5 concentración adecuada de agente quelante o secuestrante puede estar comprendida entre 0,01 y 0,1% p/v. Cuando se encuentra presente una concentración muy baja, es decir inferior a 0,40, preferiblemente inferior a 0,32 p.p.m de "iones metálicos", por ejemplo cuando la solución contiene
10 menos de 0,08 p.p.m. de hierro iónico y menos de 0,25 p.p.m de zinc iónico, el agente quelante o secuestrante puede ser omitido si se desea. Cuando se usa un agente quelante o secuestrante la concentración de "iones metálicos" es preferiblemente inferior a 20 p.p.m. y más preferiblemente inferior a 10 p.p.m.

15 Mediante la expresión "iones metálicos" se entienden iones de metales de los grupos IIa, Ib, IIb y IVb de la tabla periódica y de los metales de transición. Son "iones metálicos" específicos, perjudiciales para las composiciones de la invención en concentraciones excesivas, es decir superiores a 20 p.p.m, los iones Pb^{++} , Ca^{++} , Mg^{++} y en particular, Fe^{++} , Fe^{+++} y Zn^{++} .

20 La composición puede contener si se desea una proporción eficaz, por ejemplo entre 0,001 y 0,10% p/v, de un agente de conservación o agente esterilizante farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de un agente de conservación
25 adecuado es 2-(etilmercuriocio)benzoato de sodio, conocido genéricamente como "Thiomersal", que puede encontrarse presente en la composición en una proporción comprendida entre
30 0,001 y 0,05 y preferiblemente entre 0,005 y 0,02, por ejem-

1 plo aproximadamente 0,01% p/v. Otros agentes de conserva-
 ción adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario
 farmacéuticamente aceptables, por ejemplo cloruro de cetil
 piridinio, bromuro de tetradeciltrimetil-amonio conocido
 5 genéricamente como "Cetrimide", cloruro de bencildimetil
 [2-[2-[p-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)fenoxi]etoxi]amo-
 nio, conocido genéricamente como "Cloruro de Bencetonio"
 y cloruro de miristil- γ -picolinio, cualquiera de los cua
 les puede ser usado a una concentración comprendida entre
 10 0,002 y 0,05, por ejemplo aproximadamente 0,02% p/v. Los
 agentes de conservación preferidos entre los compuestos de
 amonio cuaternario son, sin embargo, los cloruros de alco-
 hil-bencil-dimetil-amonio y sus mezclas, por ejemplo las
 conocidas genéricamente como "Cloruro de benzalconio". Es-
 15 te último está constituido por una mezcla de compuestos de
 fórmula:



en la que R es un grupo alcoholo C_8H_{17} a $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$. Particular
 mente se prefiere usar una mezcla de tales compuestos en
 la que R es $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ a $\text{C}_{14}\text{H}_{29}$ y especialmente aquel compuesto
 25 específico en que R es $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$. El "cloruro de benzalconio"
 y los compuestos de la fórmula antes indicada, pueden ser
 usados a una concentración comprendida entre 0,005 y 0,10,
 preferiblemente 0,005 y 0,05, por ejemplo aproximadamente
 0,01% p/v y pueden ser usados facultativamente en combina-
 30 ción con 0,2 a 2,0, por ejemplo 0,4% p/v, de 2-feniletanol

1 (B.P.C. 1963). Se ha encontrado que el "cloruro de benzal-
conio" (y los compuestos de la fórmula antes indicada) y
el 2-feniletanol tienen un efecto sinérgico, en particular
frente a *Pseudomonas aeruginosa*, cuando se usan en combina-
5 ción con la sal disódica del ácido etilendiamintetraacéti-
co.

La composición puede contener también excipientes
convencionales, por ejemplo cloruro de sodio y agentes tam-
ponantes, por ejemplo dihidrogenoortofosfato sódico (fosfa-
10 to ácido de sodio B.P.) e hidrogenofosfato disódico (fosfa-
to sódico B.P.). La producción y concentración de los exci-
pientes y agentes tamponantes pueden variar dentro de lími-
tes amplios, con tal que la solución resultante sea estable
y no irritante cuando se aplica a los tejidos apropiados.

15 Para obtener la máxima estabilidad el pH preferido debe es-
tar comprendido entre 5 y 7,5, preferiblemente entre 5 y
6,5, con tamponamiento mínimo para evitar la irritación de
los tejidos. La concentración máxima total de excipientes
y agentes tamponantes es preferiblemente inferior al 5% p/v
20 y más preferiblemente inferior al 2% p/v.

La composición, cuando no contiene agentes de con-
servación, puede ser preparada usando técnicas convenciona-
les, disolviendo los componentes en agua, filtrando las so-
luciones y esterilizando el filtrado. Más específicamente
25 las composiciones pueden prepararse disolviendo el agente
quelante o secuestrante (si se incluye) en agua recién des-
tilada, añadiendo los excipientes, agentes tamponantes,
etc, a la solución acuosa de agente quelante o secuestrante,
añadiendo el ingrediente activo a la solución resultante,
30 agitando, filtrando y esterilizando después la composición

1 por calentamiento en autoclave, por ejemplo a una tempera-
tura de aproximadamente 115°C durante aproximadamente 30
minutos. El calentamiento en autoclave del producto puede
ser omitido, si se desea, cuando la composición se prepara
5 mediante filtración estéril en un recipiente previamente
esterilizado, bajo condiciones asépticas.

Pueden prepararse composiciones que contienen
agentes de conservación mezclando dos soluciones acuosas
de volúmenes iguales una de las cuales contiene el doble
10 de la concentración final deseada del ingrediente activo,
agente quelante o secuestrante y otros aditivos, y la otra
contiene el doble de la concentración final deseada del
agente de conservación. La mezcla resultante puede ser fil-
trada después bajo condiciones estériles. Sorprendentemen-
15 te se encuentra que la mezcla de una solución de los ingre-
dientes activos aniónicos con una solución de un agente de
conservación de amonio cuaternario catiónico no precipita
todo el agente de conservación de la solución mixta.

Los componentes de la composición deben estar li-
20 bres tanto como sea posible de "iones metálicos" y debe evi-
tarse durante la fabricación el contacto con materiales que
proporcionen tales iones. Si se desea pueden eliminarse
"iones metálicos" de los componentes de la composición por
medios convencionales, por ejemplo mediante cambio iónico.

25 Las composiciones de la invención están indicadas
para usar como gotas oftálmicas en el tratamiento de quera-
toconjuntivitis primaveral, los síntomas oculares de la fie-
bre del heno y/o la infiltración corneal marginal. Las com-
posiciones y en particular las composiciones con agentes de
30 conservación, pueden ser usadas en el tratamiento de la fie-

1 bre del heno mediante administración a la nariz, por ejem-
 plo en forma de pulverización nasal. Para aplicación nasal
 se prefiere una composición que contenga aproximadamente
 2% p/v de ingrediente activo. La dosis administrada varia-
 5 rá con las composiciones particulares usadas y el estado
 que ha de tratarse. No obstante, en general, está indicada
 una administración de 1 ó 2 gotas (es decir de 0,66 a
 1,32 mg de ingrediente activo) en el ojo afectado de 2 a 4
 veces al día, cuando la composición se usa como gotas oftálm
 10 micas, y está indicada una dosis de 0,16 ml aproximadamente
 (es decir aproximadamente 3,2 mg de ingrediente activo),
 cuando la composición se usa para administración a la na-
 riz (0,08 ml por orificio nasal).

Las composiciones sin agente de conservación pue
 15 den ser puestas en recipientes de una sola aplicación con-
 teniendo de 0,3 a 0,7 ml de solución, y las composiciones
 con agente de conservación pueden ser puestas en recipien-
 tes multi-dosis (de plástico, por ejemplo de polietileno,
 o vidrio) conteniendo de 10 a 20 ml, preferiblemente 14-15
 20 ml, de solución.

La invención se ilustra, pero no se limita en mo-
 do alguno, mediante los Ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

25	Solución de gotas oftálmicas sin agente de con- servación	
	Sal disódica del 1,3-bis(2-carboxi-cromon- 5-iloxi)-propan-2-ol	1,0% p/v
	Cloruro sódico B.P.	0,56% p/v
	Fosfato ácido de sodio B.P.	0,26% p/v
	Fosfato sódico B.P.	0,59% p/v
30	Edetato disódico B.P.	0,01% p/v

1 Agua destilada Hasta 100%.

Ejemplo 2

Solución para Pulverización nasal
con agente de conservación

5	Sal disódica de 1-3-bis(2-carboxi- -cromon-5-iloxi)-propan-2-ol (Cromoglicato sódico B.P.)	2,0% p/v
	Edetato disódico B.P.	0,01% p/v
	Tiomersal B.P.	0,01% p/v
	Agua destilada estéril	Hasta 100%

10 El Tiomersal B.P. puede ser reemplazado por los agentes
de conservación siguientes:

	Cloruro de Benzalconio U.S.P.	0,01% p/v
	Solución de cloruro de benzalconio B.P.	0,02% p/v
	Cloruro de Bencetonio	0,02% p/v
15	Cetrimide B.P.	0,02% p/v
	Cloruro de miristil- γ -picolinio	0,02% p/v
	Clorocresol B.P.	0,1% p/v
	Clorbutol B.P.	0,5% p/v
20	Sales de clorhexidina (p.e. acetato, gliconato)	0,005-0,01% p/v
	Sales de fenilmercurio (p.e. nitrato, acetato)	0,1% p/v
	p-Hidroxibenzoatos	0,4-0,8% p/v
	Alcohol feniletílico B.P.C. 1963	0,3-0,6% p/v
	Cloruro de cetilpiridinio B.P.	0,02% p/v
25	Bromuro de Domifén B.P.	0,01% p/v
	Fenoxietanol B.P.C.	0,5-1,0%

Asimismo pueden ser usadas combinaciones de los
agentes de conservación anteriores farmacéuticamente acepta-
bles, por ejemplo

30

- 1 Cloruro de benzalconio B.P. 0,02% p/v
 + Alcohol feniletílico 0,4% p/v
 p-hidroxibenzoatos } 0,4% ("Phenonip; "Pheno-
 + fenoxietanol B.P.C. } nip es una Marca Re-
 gistrada)
- 5 El cromoglicato sódico B.P. puede ser reemplazado por
 5,5'-[5,5'-(2-hidroxitrimeti-
 len)dioxi]bis[4-oxo-4H-1-benzo-
 piran-2-il]tetrazol, sal disó-
 dica 2,0% p/v

Ejemplo 3

- 10 Solución de gotas oftálmicas isotónica, tamponada, con
 agente de conservación
- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Cromoglicato sódico B.P. | 1,0% p/v |
| Edetato disódico B.P. | 0,01% p/v |
| Cloruro sódico B.P. | 0,42% p/v |
| 15 Fosfato sódico B.P. ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) | 0,12% p/v |
| Fosfato ácido de sodio B.P.
($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) | 0,47% p/v |
| Tiomersal B.P. | 0,01% p/v |
| Agua destilada estéril | Hasta 100% |

- 20 El tiomersal B.P. puede ser reemplazado por cualquiera
 de los agentes de conservación enumerados en el Ejemplo 2.
 En algunos casos la cantidad de cloruro sódico en la formu-
 lación ha de ser ajustada para mantener la isotonicidad.

Ejemplo 4

- 25 Cromoglicato sódico B.P. 2,0% p/v
 Edetato disódico B.P. 0,01% p/v
 Tiomersal B.P. 0,002% p/v
 Agua destilada estéril Hasta 100% p/v
- 30 Se disuelven con agitación en 10 litros de agua desti-
 lada estéril 200 g de cromoglicato sódico, 1 g de edetato

1 sódico y 0,20 g de Tiomersal. La solución resultante se filtra después en condiciones estériles y se introduce en frascos de 10 ó 15 ml.

Ejemplo 5

5	Cromoglicato sódico B.P.	2,0% p/v
	Edetato disódico B.P.	0,01% p/v
	Solución de cloruro de benzalconio B.P.	0,04% p/v
	Alcohol feniletílico B.P.C. 1963	0,4% p/v
	Agua destilada estéril	Hasta 100% p/v

10 1 g de edetato sódico y 200 g de cromoglicato sódico se disuelven por este orden, con agitación, en 4 litros de agua destilada, filtrada, estéril, obteniéndose una solución A. 40 g de alcohol feniletílico y 4 ml de cloruro de benzalconio se disuelven por este orden, en 4 litros de

15 agua destilada, filtrada, estéril, agitando suavemente obteniéndose una solución B. La Solución B se añade entonces gradualmente durante un periodo de 5 minutos a la solución A, con agitación. La solución resultante se completa después a 10 litros con agua destilada, filtrada, estéril, se

20 agita durante 20 minutos, se deja sedimentar y se filtra a presión a través de un filtro gamma 12 Whatman (Whatman es una Marca Registrada). La solución filtrada se introduce entonces en frascos de 10 ó 15 ml.

25

30

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción en España, por DIEZ años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un método de preparación de una composición farmacéutica a base de 1,3-bis(2-carboxi-cromon-5-iloxi)-propan-2-ol, la cual comprende una solución acuosa estéril, sustancialmente transparente, que contiene como ingrediente activo una proporción terapéuticamente útil de dicho 1,3-bis(2-carboxi-cromon-5-iloxi)-propan-2-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo método comprende las operaciones de disolver los ingredientes en agua para producir una composición que contiene de 0,1 a 10% en peso/volumen del ingrediente activo, estando los ingredientes lo más libres posible de "iones metálicos" y llevándose a cabo la adición en condiciones en las que se evite en la mayor medida posible el contacto con "iones metálicos"; cuando la concentración de "iones metálicos" excede de 0,40 p.p.m., incorporar un agente quelante o secuestrante farmacéuticamente aceptable, tal como ácido etilendiamintetraacético o una sal del mismo; y, opcionalmente, también un agente de conservación tal como un compuesto de fórmula I

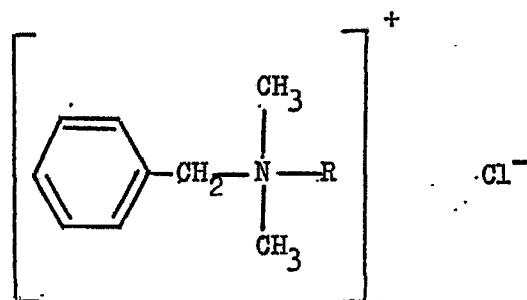
15

20

25

30

13127



10 en la que r es un alcoholo C_8H_{17} a $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$, o una mezcla de tales compuestos, o 2-(etilmercuriotio)benzoato de sodio, y asegurar que el producto sea estéril por preparación en condiciones estériles, por filtración estéril por tratamiento en autoclave o por otro medio adecuado.

15 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que la concentración del agente quelante o secuestrante es de 0,01 a 0,1% en peso/volumen.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que la composición contiene de 0,001 a 0,10% en peso/volumen del agente de conservación farmacéuticamente aceptable.

20 4ª.- Un método según la reivindicación 3ª, en el que la composición contiene de 0,001 a 0,05% en peso/volumen de 2-(etilmercuriotio)benzoato de sodio.

5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que la composición contiene de 0,005 a 0,10% en peso/volumen de un compuesto de fórmula I.

25 6ª.- Un método de preparación de una composición farmacéutica a base de 1,3-bis(2-carboxi-cromon-5-iloxi)-propan-2-ol.

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

Esta Memoria consta de CATORCE hojas escritas a

máquina por una sola cara.

Madrid, 27.Dic.1977

P.A.

Alberto de Elzeburu
Por Poder

