

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	459214	10	A 1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 26 23 800.6	28 Mayo 1976	Alemania
P 26 59 393.1	29 Diciembre 1976	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 36/04, 77/02	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA A61K 31/21
------------------------	---	--

54 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparaci3n de una soluci3n sobresaturada de dinitrato de isosorbita".

71 SOLICITANTE (S)
SANDL SCHWARZ-MONHEIM GmbH.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
4019 Monheim, Mittelstr. 11-13 (Alemania).

72 INVENTOR (ES)
Dr. G3nter Cordes, Dr. Ulrich M3nch y Ewald Giesselmann

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Carlos Fern3ndez Candelas

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una solución sobresaturada de dinitrato de isosorbida.

Dinitrato de isosorbida (DIS), al igual que otros
5 esterres del ácido nítrico, se aplica ya desde hace tiempo -
con buen resultado en los casos de angina de pecho dándose
por vía oral en forma de tabletas o de cápsulas. Más reciente-
mente se ha visto que además de esta indicación clásica -
DIS puede emplearse también en las enfermedades siguientes:
10 en la insuficiencia cardiaca del ventrículo izquierdo, en -
el infarto reciente del miocardio así como en edemas pulmo-
nares incipientes.

En estas indicaciones mencionadas la aplicación -
parenteral tiene ventajas frente a la aplicación oral porque
15 - los enfermos con los mencionados cuadros clínicos están -
hospitalizados,
- se necesita una dosificación exactamente regulada por in-
fusión, y
- con la aplicación parenteral se suprime el metabolismo de
20 la materia activa en el primer paso por el hígado, el cual
según se sabe, produce en la aplicación oral la descompo-
sición de considerables cantidades de materia activa con-
virtiéndolas en mononitratos y en isosorbida.

La dosificación para el DIS aplicado en forma pa-
25 renteral debe realizarse individualmente según la gravedad -
que reviste cada caso. La concentración de DIS, deseada por
parte médica en ampollas para establecer soluciones de infu

sión, es de 1 mg/ml (= 1 g/l), 2 mg/ml (= 2 g/l) o más, -
puesto que de este modo

- al iniciarse un tratamiento pueden ajustarse en la solución de infusión también las concentraciones iniciales -
5 más bajas que puedan interesar,
- se puede obtener una concentración suficientemente elevada para el tratamiento sin que haya que aplicar cantidades de líquido demasiado grandes, y
- se facilita considerablemente el cálculo de la concentración por simples relaciones numéricas (por ejemplo 1 mg
10 DIS/ml).

Como concentración mínima, con la que se inicia una terapia, se consideran por regla general 5 mg DIS/250 ml de solución de infusión. Si se dispusiera de ampollas con soluciones de DIS con una concentración de 1 mg/ml, habría que
15 rebajar 5 ml de esta solución de DIS a una solución de infusión de 250 ml. Después pudiera aumentarse la dosificación de modo que se aplicarían al paciente 10 mg de DIS o también más por día.

20 Según investigaciones que precedieron al invento - (ejemplos 1 y 2) parecía irrealizable la preparación de una solución acuosa de DIS con una concentración de 1 mg/ml. A una temperatura de ambiente se averiguó un valor de saturación de aproximadamente 0,7 g DIS/l. Al efecto se trabajó -
25 en la forma habitual para la determinación del valor de saturación en la presencia de un cuerpo de fondo de DIS, y el DIS se disolvía en el agua hasta la saturación a temperatu-

ra del ambiente o se dejó cristalizar desde una solución -
 saturada y enfriada hasta la temperatura del ambiente. Los
 resultados obtenidos concuerdan también con las indicacio-
 nes contenidas en la literatura. De la tabla que sigue se
 5 puede desprender que las indicaciones más antiguas de la -
 literatura - como consecuencia de inexactitudes - oscilan
 todavía dentro de un alcance amplio, pero que este alcance
 en el entretanto ha podido ser estrechado y, por lo tanto,
 concretado a valores límite de aproximadamente 0,5 y 0,7
 10 g/l.

Tabla 1

	solubilidad de DIS en agua (g/l)	año	cita
15	2	1959	Med. Prom. SSSR 13 (1959) 18 - 20 según CA 54 (1960) cita 8647 h
	1,1	1968	índice de Merck (1968) 593
	0,001089	1968	índice de Merck (1968) 593
20	<0,5	1975	Anál. Profiles Drug Subst. 4 (1975) 231
	0,68	1975	Needleman, Organic Nitrates, Springer (1975) 17

De acuerdo con el invento se hizo constar de un -
 modo sorprendente que se pueden preparar muy bien solucio -
 nes de DIS con concentraciones por encima del coeficiente -
 25 de saturación a la temperatura del ambiente, si se trabaja
 en ausencia de un cuerpo de fondo de DIS. De un modo sor -
 prendente y ventajoso estas soluciones sobresaturadas de DIS

pueden utilizarse también para fines terapéuticos, ya que poseen una estabilidad que no se podía prever y que, por lo tanto, pueden ser almacenadas durante un tiempo largo (por lo menos durante meses) sin sufrir alteraciones. Esto era todavía más sorprendente porque no se consiguió trasegar soluciones hipersaturadas a escala de producción por ejemplo en ampollas sin que se formaran cristales, a no ser que las soluciones, las ampollas y todo el aparato de trasiego se mantenían a una temperatura elevada. El empleo de soluciones hipersaturadas acuosas de DIS para la preparación por ejemplo de soluciones de infusión no ofrece problema alguno, puesto que para esto las soluciones hipersaturadas de DIS son rebajadas.

De acuerdo con una forma de realización el invento se refiere, por lo tanto, a la preparación de una solución acuosa hipersaturada de DIS.

Esta solución puede contener DIS en el campo por encima del valor de saturación a la temperatura del ambiente hasta 2,5 g/l, por ejemplo 1,0 ó 2,0 g/l.

La solución acuosa de DIS sobresaturada obtenida por el procedimiento de acuerdo con el invento puede contener adicionalmente materiales usuales para soluciones isotónicas, como por ejemplo cloruro sódico.

Para obtener una solución acuosa de DIS hipersaturada de acuerdo con el invento, se procede de modo que dentro de un medio acuoso se disuelve DIS a temperatura elevada por completo y de acuerdo con una concentración si

tuada por encima del valor de saturación a temperatura del ambiente, que la solución se trasiega a temperatura elevada (tal vez después de filtración) en recipientes, que los recipientes se cierran y después se enfrían. Como recipientes son especialmente apropiadas ampollas.

Al efecto se puede proceder de modo que se trabaja a una temperatura elevada de por lo menos 50°C, por ejemplo a por lo menos 80°C.

A título de ejemplo puede elaborarse a por lo menos 80°C una solución con una concentración de DIS de 1 g/l y después se puede trabajar a por lo menos 50°C con inclusión del trasiego.

Al efecto se puede proceder de modo que DIS se mezcla con agua en la relación de 1:1000 y se calienta agitando hasta por lo menos 80°C. Después de haberse obtenido una solución clara se mantiene la solución a una temperatura de por lo menos 50°C, se filtra eventualmente a través de filtros apropiados y se envasa en ampollas de un contenido cualquiera. A continuación las ampollas pueden ser esterilizadas en forma habitual en vapor de agua recalentado de acuerdo con los métodos de la farmacopea alemana.

Una vez envasada y encerrada la solución en los recipientes o las ampollas se puede calentar la solución por ejemplo durante 15 min. hasta por lo menos 95°C, preferentemente hasta 121°C.

Pero en determinadas enfermedades hay que aplicar

a los pacientes por infusión cantidades de DIS todavía mayores de lo que es posible con soluciones sobresaturadas de DIS a base de agua como disolvente único.

Según otra forma de realización de acuerdo con el invento se resuelve este problema por medio de una solución acuosa de DIS sobresaturada que tiene un contenido de un disolvente orgánico fisiológicamente neutro (preferentemente apto para infusiones), como alcoholes, preferentemente alcoholes alifáticos polivalentes, especialmente C₃₋₄-diones.

La solución obtenida de acuerdo con el invento puede contener 0,5 o más, preferentemente 5, 10, 20 ó 50 y especialmente 100% del disolvente orgánico a base de la cantidad total de disolvente orgánico y agua.

El disolvente orgánico puede ser por ejemplo 1,2-propilenglicol, que está presente preferentemente en una cantidad de 100% a base de la cantidad total de disolvente orgánico y agua. El contenido de DIS en el campo por encima del coeficiente de saturación a temperatura del ambiente puede llegar hasta 30 g/l, por ejemplo hasta 20 g/l.

De acuerdo con el invento soluciones de DIS pueden elaborarse disolviendo DIS en un medio líquido con un contenido de agua y hasta un 100% de un disolvente orgánico fisiológicamente neutro a base de la cantidad total de disolvente orgánico y agua a temperatura elevada, de un modo completo y conforme a una concentración que a temperatura del ambiente se encuentra por encima del coeficiente

de saturación, se envasa la solución a temperatura elevada (y tal vez después de filtración) en recipientes, se cierran los recipientes y se enfrían solamente después de esto. El DIS puede disolverse a una temperatura elevada -
5 de por lo menos 50°C, por ejemplo aproximadamente 80°C o más, y los demás procesos de trabajo con inclusión del envasado a una temperatura de por lo menos 30°C, por ejemplo aproximadamente 40°C o más.

De un modo preferente los recipientes con la solución se calientan durante por lo menos 15 min. hasta -
10 95°C, preferentemente hasta unos 121°C.

Como medio líquido puede emplearse por ejemplo 1,2-propilenglicol. Se puede preparar por ejemplo a unos -
80°C o más una solución con una concentración de DIS de por
15 ejemplo 20 g/l y después con inclusión del envasado se trabaja por ejemplo a por lo menos 30°C, por ejemplo a 40°C o más.

A diferencia de lo que en lo demás se practica generalmente para la fabricación de soluciones envasadas -
20 en recipientes como ampollas, se procura por lo tanto de acuerdo con el invento que la solución de DIS no se enfríe durante todo el proceso de su fabricación, filtración y envasado. Por esto hay que equipar convenientemente los -
dispositivos para la fabricación y el envasado con dispositi-
25 vos de acondicionamiento térmico especiales.

Como recipientes son apropiadas por ejemplo ampollas que pueden ser esterilizadas de acuerdo con los mé-

todos de la farmacopea alemana.

Las soluciones de DIS obtenidas de acuerdo con el invento son apropiadas para la fabricación de soluciones para infusiones.

5 A continuación se explica el invento de un modo más detallado por medio de ejemplos.

EJEMPLO 1

DIS finamente pulverizado ha sido agitado con agua a 24°C durante varias horas en una botella de vidrio por medio de una máquina agitadora automática. La cantidad empleada de DIS era tan grande que también después de la agitación existía un gran sobrante de DIS sin disolver. Después el DIS no disuelto ha sido separado por filtración. El contenido de DIS de la solución clara ha sido averiguado con ayuda del método del ácido fenol/disulfónico. La valoración se hizo en comparación con una solución standard que contenía DIS puro. Se averiguó una concentración de saturación de DIS de 0,6858 mg/1,0 ml.

Datos detallados del ensayo:

20 peso standard 39,94 mg/50 ml (mezcla de acetona y agua)
empleo de 0,5 ml de esta solución standard para la determinación,
extinción de la solución standard = 0,396,
0,5 ml de la solución a analizar como comparación,
25 extinción de la solución de ensayo = 0,340.

EJEMPLO 2

DIS finamente pulverizado se agitó a 50°C en agua durante una hora con un agitador magnético. Después la solución se dejó reposar durante 24 h y se separó por filtración del DIS no disuelto. En el filtrado se averiguó una concentración de saturación de DIS de 0,76 mg/ml.

Datos detallados del ensayo:
peso standard 39,65 mg/50 ml (mezcla de acetona y agua)
extinción de la solución standard = 0,416
extinción de la solución de ensayo = 0,396.

EJEMPLO 3

Se mezclaron agitando 1 g DIS y 9 g cloruro sódico con 1000 ml de agua destilada. La mezcla se calentó hasta unos 50°C hasta que se obtuvo una solución clara. La mezcla se filtró y se envasó en ampollas. Las ampollas se cerraron y se esterilizaron durante 15 min. en vapor de agua recalentado a 121°C.

Después de la fabricación se averiguó el contenido de DIS en muestras de estas ampollas. Otras muestras se almacenaron en un frigorífico a 10°C y en un congelador a -20°C durante tiempos determinados y se analizaron después. Finalmente se almacenó una muestra durante un tiempo prolongado a temperatura del ambiente y se averiguó después su contenido de DIS. En ninguna muestra se observaron cristalizaciones.

Para la determinación de DIS se elaboró un método

do de análisis cuantitativo cromatográfico de capa delgada. Mediante este método se aseguró que solamente DIS no descom_u puesto entraban en la determinación, ya que productos de - descomposición eventualmente existentes son separados del
5 DIS puro por la cromatografía. Por este método específico - de análisis pudo averiguarse si durante el almacenamiento - habían sobrevenido alteraciones. Los resultados de los ensayos se desprenden de la tabla 2 que sigue.

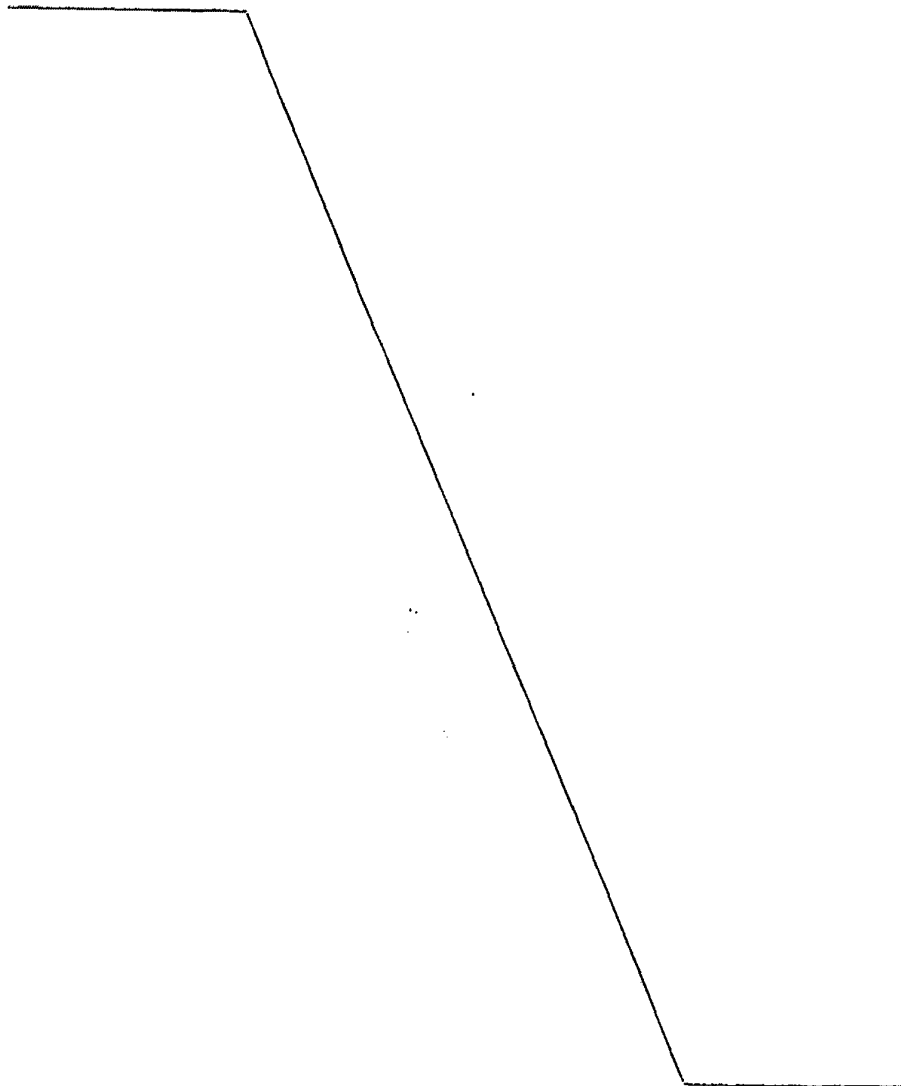


TABLA 2

	fecha de carga fabrica - ción	temperatura de almacena miento	tiempo de almace namiento	contenido de DIS (mg/ml)	método de análisis
132 a	7/73	TA	0	1,045	CCD directo
327 b	4/74	TA	pocos días	1,032	polarogr.
				1,065	"
				1,040	"
327 b	4/74	TA	15 me ses	1,007	CCD directo
626	4/75	TA	pocos días	0,970	CCD directo
				0,991	"
				0,977	"
626	4/75	TA y -20°C	3 meses 1 día	0,98	CCD directo
C-1	7/75	TA	1-2 días	0,996	CCD directo
C-2	7/75	TA	"	1,026	"
C-4	7/75	TA	"	1,016	"
726	7/75	TA	2 días	1,099	CCD directo
726	7/75	+7°C	2 días	1,057	"

NOTA:

TA = Temperatura del Ambiente

CCD = Cromatografía en Capa Delgada

EJEMPLO 4

Se prepararon soluciones de DIS con una concentración de aproximadamente 2,5 mg DIS/ml y se envasaron en ampollas. También después de un tiempo de almacenamiento prolongado las soluciones envasadas en las ampollas no presentaban alteraciones, según se desprende de la tabla 3 que sigue:

TABLA 3

10	carga	fecha de fabricación - ción	temperatura de almacena miento	tiempo de alma cena - miento	contenido de DIS (mg/ml)	método de análisis
	C-5	10/75	TA	1 día	2,48	CCD directo
	C-5	10/75	+7°C y	1 mes	2,53	colorimétrico
15			TA	6 meses	2,51	CCD directo
	966	5/76	TA	1 día	2,58	colorimétrico
					2,65	CCD directo

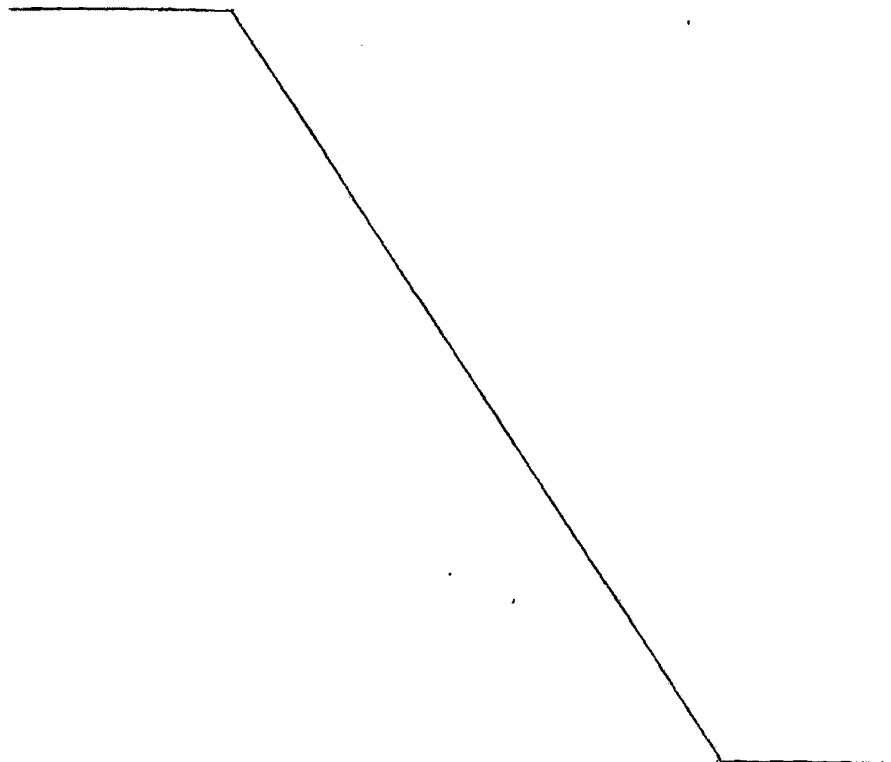
EJEMPLO 5 Y EJEMPLO DE COMPARACION 1

Se disolvió DIS en 1,2-propilenglicol en el calor hasta una concentración de aproximadamente 20 mg ISD/ml. La solución se envasó en ampollas de 5 ml que se cerraron. Algunas ampollas se esterilizaron durante 20 min. a 121°C en vapor de agua distendido (ejemplo 5). Las ampollas restantes no fueron esterilizadas (ejemplo de comparación 1).

Después de unos 10 días se examinaron las dos cargas. Se hizo constar que en todas las ampollas del ejemplo

de comparación se habían formado cristales de DIS. Estas -
ampollas contenían 23,06 mg DIS/ml. En las ampollas del -
ejemplo 5 no se produjeron cristalizaciones en ningún caso.
Estas ampollas contenían 23,32 mg DIS/ml.

5 Después todas las ampollas se almacenaron en un
frigorífico a 6°C y después de 6 así como después de 12 -
días se examinó su contenido de DIS. En el ejemplo 5 tampo
co se observó cristalización alguna y, por lo tanto, ningun
na alteración de la concentración averiguada en un princi-
10 pio. Pero en el ejemplo de comparación 1 la proporción de
los cristales había aumentado. La concentración de DIS -
importaba al cabo de 6 días 13,63 mg DIS/ml y al cabo de -
12 días 8,70 mg DIS/ml.



- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de una solución sobresaturada de dinitrato de isosorbita, caracterizado porque se disuelve por completo dinitrato de isosorbita en un medio acuoso a temperatura elevada y conforme a una concentración situada encima del coeficiente de saturación a temperatura del ambiente y porque la solución eventualmente después de su filtración, se envasa a temperatura elevada en recipientes y porque solamente entonces se enfría.

2.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se trabaja a temperatura elevada de por lo menos 50°C, por ejemplo de por lo menos 80°C.

3.- Procedimiento, de acuerdo con reivindicaciones anteriores, caracterizado porque a por lo menos 80°C se prepara una solución con una concentración de dinitrato de isosorbita de 1 g/l y porque después con inclusión del envaseado se trabaja a por lo menos 50°C.

4.- Procedimiento, de acuerdo con reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los recipientes con la solución se calientan por lo menos durante 15 minutos hasta por lo menos 95°C, preferentemente hasta 121°C.

5.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se disuelve dinitrato de isosorbita en un medio líquido con un contenido de agua y hasta el 100% de disolvente orgánico a base de la cantidad total a disolvente orgánico y agua a temperatura elevada de un -

modo completo y conforme a una concentración que está por encima del coeficiente de saturación a temperatura del ambiente, porque la solución se envasa a temperatura elevada (eventualmente después de su filtración) en recipientes y porque se enfría solamente después.

6.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el dinitrato de isosorbita se disuelve a una temperatura elevada de por lo menos 50°C por ejemplo aproximadamente 80°C o más.

7.- Procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque los recipientes con la solución se calientan por lo menos durante 15 minutos a por lo menos 95°C, preferentemente hasta unos 121°C.

8.- Procedimiento, de acuerdo con reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como medio líquido se emplea 1,2-propilenglicol.

9.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque a aproximadamente 80°C o más se prepara una solución con una concentración de dinitrato de isosorbita de aproximadamente 20 g/l y porque después se trabaja con inclusión del envasado a por lo menos 30°C, por ejemplo a aproximadamente 40°C o más.

10.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION SOBRESATURADA DE DINITRATO DE ISOSORBITA".

Tal como se describe y reivindica en la presen-

te Memoria Descriptiva, que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 MAY, 1977

CARLOS FERNÁNDEZ GONZ.
P. P.

