



ESPAÑA

29 MAYO 1978
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	7459.357	10	A1
21	FECHA DE PRESENTACION	31 mayo 1.977		

459357

30	PRIORIDADES:			
31	NUMERO	691.269	32	FECHA
				1.6.1976
			33	PAIS
				Estados Unidos.

47	FECHA DE PUBLICIDAD		51	CLASIFICACION INTERNACIONAL		62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
				E07D;A61K				

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION ACUOSA DE AMINOFILINA ESTABILIZADA.

71	SOLICITANTE (ES)
	ABBOTT LABORATORIES.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	14th Street & Sheridan Road North Chicago - Illinois - EE.UU.

72	INVENTOR (ES)
	David Thaddeus Guzek, de nacionalidad americana.

73	TITULAR (ES)
	El mismo solicitante.

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

- 5 JUL. 1978

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

Se obtiene una solución acuosa estable de aminofilina mezclando edetato disódico como agente quelatante con dicha solución y separando de la misma prácticamente la totalidad del dióxido de carbono. En una forma preferida, el agente quelatante se encuentra en una proporción de 0,01 a 1,0 % del peso de la solución. El dióxido de carbono es preferiblemente separado, para optimizar la estabilidad de la aminofilina, hirviendo la solución bajo protección con un gas inerte. Se obtiene una solución acuosa estabilizada de aminofilina que puede ser envasada en un sistema envasador que de otra forma presentaría tendencia a desarrollar un crecimiento de cristales indeseables en la solución.

15

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a soluciones acuosas estabilizadas de aminofilina. Más especialmente, se refiere a un procedimiento y a una solución estabilizada de aminofilina en los que se agrega edetato disódico a la solución, como agente quelatante, en una proporción preferida de 0,01 a 1,0 % en peso y se separa el dióxido de carbono de la solución acuosa de aminofilina con objeto de evitar esencialmente el crecimiento cristalino en la solución de aminofilina cuando se envasa en un sistema listo para uso.

25

30

Las soluciones acuosas de aminofilina son útiles por administración intravenosa como diuréticos, cardiotónicos y estimulantes respiratorios. En el pasado, este producto no solía presentar inestabilidad cuando se envasaba en una ampolla de dosis única. Sin embargo, recientemente, la demanda de sistemas de envase listos para usar y de soluciones de emergencia de la droga, tales como viales y jeringas listos para usar,

1 suele provocar un crecimiento cristalino indeseable. Este cre-
cimiento cristalino es totalmente inaceptable desde el punto
de vista de la eficacia, presentación farmacéutica, pérdida
5 posible de potencia y seguridad requerida para todos los fár-
macos parenterales. Se ha encontrado que la formación de cris-
tales es función de la interacción entre la droga y el tapón.
El crecimiento de cristales no es función de la incompatibi-
lidad del tapón sino más bien un fenómeno químico debido a
la capacidad de la droga disociada de complejarse con los
10 iones divalentes que se encuentran en el tapón. Esto es corro-
borado por la observación de que los cristales desarrollados
en el sistema de envasado en cuestión aparecen primeramente
en la interfase solución-tapón.

15 La Farmacopea de Estados Unidos aconseja evitar el dió-
xido de carbono en los envases de aminofilina. Un artículo ti-
tulado "Antioxidants and Chelating Agents as Stabilizers in
Liquid Dosage Forms" por Leon Lachman in Drug and Cosmetic
Industries, vol. 102, pág. 43 (Febrero 1968), como el título
20 implica, utiliza antioxidantes y agentes quelatantes para aumen-
tar la estabilidad de los líquidos farmacéuticos. Sin embargo,
hay que advertir que, bastante inesperadamente, se encontró
que un compuesto estrechamente relacionado químicamente con el
agente quelatante de esta invención, el edetato cálcico disódi-
25 co, no impide el desarrollo de cristales en un sistema envasa-
dor para aminofilina acuosa en el que hay presentes iones me-
tálicos.

Una ventaja de la presente invención es proporcionar una
solución acuosa estabilizada de aminofilina y un método para
30 obtener dicha solución. Otras ventajas son una solución acuosa

1 estabilizada de aminofilina que puede ser envasada en viales
tapados listos para uso, donde se elimina el crecimiento de
cristales en la solución provocado por el tapón y una solu-
ción acuosa de aminofilina que cuando se envasa en un enva-
5 se tapado mantiene su eficacia, su presentación farmacéutica,
su elevada potencia y la seguridad propia de una solución
parenteral.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Se consiguen las ventajas anteriores y se eliminan los
inconvenientes de la técnica anterior mediante el procedimien-
to y producto de esta invención, en el que se agrega edetato
disódico como agente quelatante a una solución acuosa de ami-
nofilina con tendencia a provocar el crecimiento de cristales
cuando está en contacto con el sistema contenedor y se separa
15 el dióxido de carbono de la solución. La solución resultante
se mantiene prácticamente exenta de dióxido de carbono y este
último se separa por ebullición de la solución de aminofilina
en atmósfera de gas inerte, efectuándose el llenado del enva-
se en atmósfera de gas inerte. El agente quelatante edetato
20 disódico se agrega preferiblemente en una proporción de 0,01
a 1,0 % del peso de la solución final.

25 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la inven-
ción y no deben considerarse como limitativos de la misma a
los ingredientes, proporciones, temperaturas y otras condi-
ciones precisas especificadas.

EJEMPLO 1

30 Una fórmula típica para una solución inyectable estabili-
zada de aminofilina a una concentración de 25 mg/ml es la
siguiente:

1	Ingrediente	Cantidad por litro
	aminofilina, Farmacopea de Estados Unidos* (polvo)	25,00 g
5	etilendiamina, Farmacopea de Estados Unidos	suficiente para ajustar el pH
	edetato disódico, Farmacopea de Estados Unidos*	1,0 g
	nitrógeno gaseoso, Farmacopea de Estados Unidos	c.s.
	agua para inyección,	c.s. para 1000 ml

* Calculado sobre una base anhidra.

La solución se prepara en un tanque forrado de vidrio o de acero inoxidable. Se calienta el agua a ebullición en el tanque mediante un sistema adecuado para expulsar el dióxido de carbono. El espacio superior del tanque se gasifica con nitrógeno gaseoso y el agua se enfría a 80°C. Se trasiega aproximadamente un 20 % del volumen final del agua previamente calentada a un tanque adecuado de acero inoxidable o forrado de vidrio y se mantiene en atmósfera de nitrógeno mientras la temperatura del agua se mantiene entre 75 y 85°C.

Se agrega la aminofilina en polvo al 80 % restante del agua mientras se mezcla y se evita la formación de torbellinos, protegiendo con atmósfera de nitrógeno en todo momento. Se agrega el edetato disódico a la solución resultante con agitación y se observa el pH de la solución. A la solución anteriormente formada se añade etilendiamina con agitación para llegar a un pH comprendido entre 8,6 y 9,0. Se agrega una cantidad del agua para inyección previamente hervida y protegida con nitrógeno, suficiente para llegar al volumen final y la solución se agita hasta que se consigue una disolución uniforme. De nuevo se observa el pH de la solución y

1 se ajusta a 8,6-9,0 con etilendiamina. La solución anterior-
mente preparada se filtra utilizando una membrana aprobada y
se mantiene caliente mientras se protege en el espacio supe-
rior con una atmósfera de nitrógeno.

5 La solución de aminofilina es adecuadamente introducida
en viales de vidrio tapados del tipo descrito en la patente
estadounidense 3.376.866, que ilustra un vial de vidrio cerra-
do con un tapón resiliente. La solución de aminofilina debe
ser protegida con nitrógeno gaseoso filtrado en el espacio li-
10 bre del envase durante la operación de llenado. Preferiblemen-
te la solución se introduce en caliente, a una temperatura de
50-60°C, durante las operaciones de prellenado, almacenamien-
to y llenado.

15 Los siguientes Ejemplos 2 y 3 ilustran las diferentes con-
centraciones de soluciones estabilizadas de aminofilina, donde
se varían la concentración de aminofilina y el edetato disódi-
co. El Ejemplo 4 ilustra un lote típico a escala industrial.
Se utilizan los mismos procedimientos empleados en el Ejemplo
1 para combinar los ingredientes. Como se ha indicado en el
20 Ejemplo 1, la aminofilina, la etilendiamina y el edetato disó-
dico están calculados sobre una base anhidra y el agua para
inyección debe ser recién hervida y estar protegida con nitró-
geno.

EJEMPLO 2

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por litro</u>
25	aminofilina, Farmacopea de Estados Unidos (polvo)	4,00 g
	etilendiamina, Farmacopea de Estados Unidos	suficiente para ajustar el pH
30	edetato disódico, Farmacopea de Estados Unidos	0,1 g

1	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por litro</u>
	nitrógeno gaseoso, Farmacopea de Estados Unidos	c.s.
	agua para inyección, c.s. para	1000 ml

5 EJEMPLO 3

10	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por litro</u>
	aminofilina, Farmacopea de Estados Unidos (polvo)	25,00 g
	etilendiamina, Farmacopea de Estados Unidos	suficiente para ajustar el pH
	edetato disódico, Farmacopea de Estados Unidos	10,0 g
	nitrógeno gaseoso, Farmacopea de Estados Unidos	c.s.
	agua para inyección, c.s. hasta	1000 ml

15 EJEMPLO 4

20	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por litro</u>
	aminofilina, Farmacopea de Estados Unidos	4,5 kg
	etilendiamina, Farmacopea de Estados Unidos	suficiente para ajustar el pH
	edetato disódico, Farmacopea de Estados Unidos	0,18 kg
	agua para inyección, c.s. para	180 litros

La eficacia del agente quelatante cuando se emplea en las condiciones citadas en los ejemplos viene indicada por el siguiente ensayo:

25 Se prepara una solución que contiene teofilina y etilendiamina a la concentración presente en la solución de aminofilina de la Farmacopea de Estados Unidos (84-86 % de teofilina anhidra y 14-15 % de etilendiamina). La solución se divide en dos partes y el edetato disódico se agrega y se disuelve en una de las soluciones. Las dos soluciones se dividen en tres

30

1 partes cada una de ellas y se agrega cloruro cálcico a razón
de 1 mg, 3 mg y 5 mg de Ca^{++} /ml, respectivamente. Se tapan
herméticamente las soluciones y se mantienen a 50°C durante 24
horas, observándolas visualmente. Todas las soluciones sin
5 edetato disódico presentan desarrollo de cristales. Las so-
luciones protegidas con edetato disódico están exentas de
cristales. Los cristales formados durante este estudio acele-
rado y los formados durante largos periodos de almacenamien-
to a la temperatura ambiente se compararon por análisis infra-
10 rojo y se halló que eran idénticos.

Como indican los ejemplos anteriores, la cantidad prefe-
rida de agente quelatante edetato disódico está comprendida
entre 0,01 y 1,0 % del peso total de la solución. Aunque se
ha indicado una temperatura de 80°C como la preferida para ca-
15 lentar el agua durante la mezcla de la aminofilina en la so-
lución, la temperatura puede reducirse a 60°C sin efectos
adversos. Se ha utilizado protección con nitrógeno gaseoso
como medio gaseoso inerte durante la ebullición de la solución
de aminofilina y durante el ajuste de la solución al volumen
20 final y embalaje. También podrían emplearse otros gases iner-
tes como helio o argón.

Por lo tanto, se observa que mediante esta invención se
proporciona un agente quelatante específico para las solucio-
nes acuosas de aminofilina, que pueden ser envasadas en un vial
25 listo para usar sin crecimiento cristalino indeseable. El mé-
todo de obtención de la solución estabilizada de aminofilina
puede ponerse en práctica sin grandes inversiones en equipos,
sin controlés precisos de las condiciones de procesado y con
materiales estabilizantes fácilmente asequibles.

30 La invención descrita puede ser practicada ahora por los

1 expertos en este campo. Estos expertos saben que la inven-
ción no está necesariamente restringida a las realizaciones
particulares aquí presentadas. El alcance de la invención
5 estará definido por los términos de las siguientes reivin-
dicaciones cuyo sentido viene dado por la descripción pre-
cedente.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un método para la preparación de una solución
acuosa de aminofilina estabilizada frente al crecimiento
cristalino indeseable por contacto con un sistema contene-
dor que presenta tendencia a provocar el crecimiento de cris-
tales en el que la solución está contenida, cuyo método
15 comprende:

a) calentar a ebullición el agua contenida en el
tanque en el que se va a preparar la solución para expulsar
el dióxido de carbono de la misma;

20 b) gasificar el espacio superior del tanque con
un gas inerte y dejar enfriar el agua;

c) transvasar el volúmen final del agua previa-
mente calentada a un tanque adecuado y mantenerla en atmós-
fera de gas inerte;

25 d) adicionar la aminofilina en polvo al resto
del agua, protegiendo con atmósfera de gas inerte;

e) adicionar acetato disódico a la solución pro-
cedente de la etapa anterior con agitación y adicionar eti-
lendiamina, también con agitación, para ajustar el pH a un
valor comprendido entre 8,6 y 9,0;

30 f) adicionar el agua previamente hervida y pro-

1 tegida en atmósfera de gas inerte hasta alcanzar el volumen final deseado con agitación para conseguir una disolución uniforme;

5 g) ajustar otra vez el valor del pH a 8,6-9,0 con etilendiamina, si es necesario;

h) filtrar la solución procedente de la etapa anterior en caliente con una membrana aprobada y en atmósfera inerte;

10 i) introducir la solución de aminofilina en viales de vidrio protegiéndola con un gas inerte durante la operación de llenado.

2. Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa b) el agua se enfría a una temperatura que puede oscilar entre 60 y 80°C.

15 3. Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa c) se transvasa aproximadamente un 20% del volumen final del agua.

20 4. Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa c), el volumen final de agua se mantiene a una temperatura que puede oscilar entre 60 y 80°C aproximadamente.

5. Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa d) el resto del agua constituye un 80% aproximadamente.

25 6. Un método según la reivindicación 1, donde el agente quelatante acetato disódico se encuentra en una proporción de 0,01 a 1,0 % del peso total de la solución.

7. Un método según la reivindicación 1, donde el gas inerte es nitrógeno.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el

30

1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION ACUOSA DE
AMINOFILINA ESTABILIZADA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de once páginas me-
canografiadas.

Madrid, 31 mayo 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10 

10

15

20

25

30 