



ESPAÑA

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

19 ES	21	NUMERO	471.548	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	7.7.78	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
179218	8 de julio de 1977	BELGICA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA COMPOSICION PARA EL TRATAMIENTO DE LAS PERTURBACIONES DEL SUEÑO.

71 SOLICITANTE(S)

SIMES Società Italiana Medicinali e Sintetici S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Bellerio 41, MILAN, Italia.

72 INVENTOR (ES)

Giorgio FERRARI.

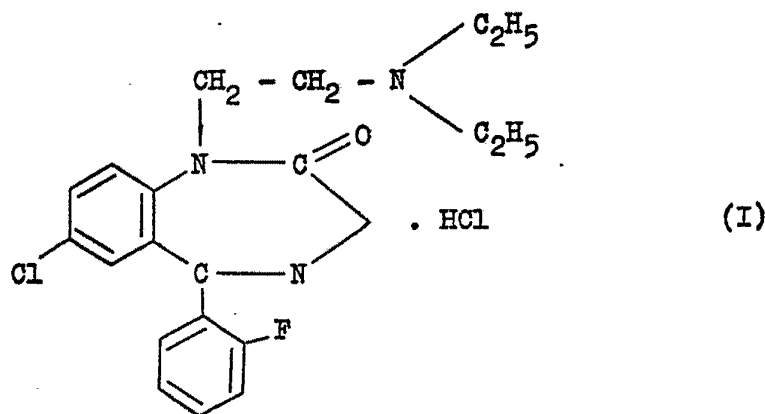
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de una composición farmacéutica a base de monoclórhidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Esta composición se caracteriza por ser una solución estable y que puede administrarse en forma de gotas para uso oral, o bien en cápsulas de gelatina blanda que contienen la citada solución, preferentemente en forma de dosis única, siempre por vía oral, a fin de aliviar o suprimir las perturbaciones del sueño provocadas por las más diversas situaciones patológicas. Las ventajas que ofrece la preparación según la invención son múltiples, y se traducen en el hecho de que el producto resulta mucho más eficaz administrado en forma sólida.

El compuesto monoclórhidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona es una sustancia terapéuticamente activa, de fórmula:



cuya preparación se describe en las patentes suizas 513.186 y 560.706.

Hasta ahora, las composiciones farmacéuticas a base de esta sustancia, composiciones que, por lo demás, han encontrado un empleo muy difundido, han sido las que tienen forma sólida (comprimidos).

Todos los intentos efectuados para preparar formas solubilizadas de este principio activo han dado lugar a productos sometidos a un rápido deterioro por degradación destructiva. Esta degradación se puede ver también visiblemente, por el progresivo oscurecimiento de las soluciones muestras que contien agua, que toman una coloración que pasa rápidamente del amarillo al marrón. El análisis químico de estas soluciones demuestra además una notable (rápida) pérdida de contenido y la aparición de numerosos productos de degradación.

Ahora bien, la importancia de disponer de formas farmacéuticas solubilizadas de sustancias como la anteriormente mencionada aparecerá aún más claramente si se considera que cada organismo tiene una reacción personal al fármaco, por lo que la administración por vía oral puede alcanzar la máxima eficacia a dosis distintas de las fijadas en las formulaciones farmacéuticas sólidas.

En otros términos, la disponibilidad de una formulación farmacéutica solubilizada puede acarrear indudables ventajas desde el punto de vista de la aplicación terapéutica.

Se ha encontrado ahora que es posible preparar soluciones estables de este compuesto, terapéuticamente activi, si se emplean ciertos tipos de disolventes; y que, en tales disolventes el producto es estable si el contenido de agua es inferior a 0,5 % y/o si el pH de la solución se controla en valores alrededor de 5. Se ha mostrado apropiado para esta finalidad los polioxietilenglicoles, el propandiol-1,2 ó 1,3, el glicerol, el alcohol etílico absoluto, tanto separadamente como en mezcla.

En las pruebas farmacológicas y clínicas realizadas con las soluciones estables de monoclórhidrato de 7-cloro-1-

5 -(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (I), según la presente invención, se ha encontrado también que el comportamiento fisiológico del producto es distinto del que se obtiene con el producto administrado en forma sólida, por vía oral, y se traduce en algunas ventajas terapéuticas esenciales. En efecto, el examen de los resultados de experimentos realizados comparativamente con el producto preparado en forma sólida demuestra que:

- 10 1) los niveles hemáticos activos se alcanzan en tiempos notablemente más breves;
- 2) el producto suministrado en solución es metabolizado más lentamente.

15 Estos resultados apuntan a una biodisponibilidad del producto en solución más diferente y favorable. Los datos experimentales esenciales que demuestran estas conclusiones se dan en la tabla 1 que se da a continuación.

20 TABLA 1 - Niveles hemáticos, expresados en nanogramos/mililitro, del monoclóhidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona después de administración oral en el perro en dos formulaciones farmacéuticas distintas.

25

Perro No.	Tiempo desde la administración en minutos	15 mg en cápsula (preparado comercial) ng/ml	15 mg en gotas (según ejemplo 1) ng/ml
30	0	n.t.	n.t.
	15	n.t.	15,0
	30	n.t.	17,5
	60	n.t.	9,5
	90	n.t.	10,5

TABLA 1 (Continuación)

Perro No.	Tiempo desde la administración en minutos	15 mg en cápsula (preparado comercial) ng/ml	15 mg en gotas (según ejemplo 1) ng/ml		
5	1	120	n.t.	3,6	
	10	2	0	n.t.	n.t.
		15	4,0	23,5	
		30	5,8	25,0	
		60	4,5	12,7	
		90	1,9	9,0	
		120	1,7	4,2	
15	3	0	n.t.	n.t.	
	15	n.t.	15,0		
	30	n.t.	18,5		
	60	n.t.	12,0		
	90	n.t.	6,6		
	120	n.t.	5,0		
20	4	0	n.t.	n.t.	
	15	n.t.	11,3		
	30	n.t.	16,0		
	60	n.t.	9,9		
	90	n.t.	3,6		
	120	n.t.	1,5		

n.t. = < 0,5 ng/ml = no dosificable a la concentración indicada.

Para esta prueba se han usado 4 perros Beagle con un peso homogéneo de 10 kg. Después de extraerles la sangre (basal) se les ha administrado 15 mg del producto, en la formula-

30

ción de cápsulas (preparado comercial) o en la formulación según el ejemplo 1 con un diseño al azar. Después de 15 días cada uno de los perros ha recibido el tratamiento inverso respecto a la primer prueba.

5 Las dos formulaciones han sido suministradas con las siguientes modalidades: las cápsulas, después de deglución, seguidas por 50 ml de agua; las gotas en 50 ml de agua mediante sonda gástrica. Las tomas de sangre se han efectuado de la vena radial después de 15, 30, 60, 90 minutos de la administración. Después de la extracción, las muestras se han verificado con el cromatógrafo gaseoso. Como puede verse en la Tabla 1, después del tratamiento con la preparación según el ejemplo 1, al cabo de 15 minutos del tratamiento, el producto se encontraba ya presente, tal cual, en la sangre y el pico máximo se alcanzaba a la media hora. Con la preparación en cápsula del comercio en tres experimentos el producto tal cual no podría encontrarse, mientras que en un animal los niveles hemáticos tenían un desarrollo similar al de la preparación soluble pero eran cinco veces más bajos. Las pruebas clínicas realizadas en el hombre en condiciones patológicas diferentes confirman a su vez las ventajas observadas en las pruebas con animales, de donde se deriva un efecto terapéutico perfeccionado que se puede medir con la reducción del tiempo de inducción del sueño y al mismo tiempo por el uso de dosis de medicamento notablemente más reducidas. En la tabla 2 se dan los datos de un estudio clínico efectuado comparativamente con las dos formas farmacéuticas.

10

15

20

25

T A B L A 2

Número de pacientes	Tiempo de inducción del sueño Inferior a 20 min. (+) Superior a 20 min. (-)		Duración del sueño Continuo-sin despertar Inferior a 5 h (-) Superior a 5 h (+)	
	Solución	Forma sólida	Solución	Forma sólida
1	+	+	+	-
2	+	+	+	+
3	+	-	+	-
4	-	+	-	-
5	+	-	+	+
6	+	-	+	-
7	-	-	-	-
8	+	+	-	+
9	+	-	+	-
10	+	+	+	-
+	8	4	7	3
-	2	6	3	7

La investigación se ha realizado con 10 sujetos ambulatorios que presentaban trastornos del sueño caracterizados por dificultad del adormecimiento y por un despertar precoz con interrupciones nocturnas del sueño.

La finalidad de esta investigación era la de determinar, a igualdad de dosis, diferencias de eficacia terapéutica entre dos preparados farmacéuticos (sólido y líquido) del mismo compuesto (I).

A los sujetos que formaban parte del experimento se les administró, por la noche, antes de acostarse, 15 mg del

compuesto preparado en solución y 15 mg del compuesto I, tomado del comercio, en forma sólida, respectivamente, con sucesión casual y con un intervalo de 7 días entre una y otra administración.

5 Los parámetros tomados en consideración han sido el tipo de inducción del sueño desde el momento de la administración (superior o inferior a 20 min), y la duración total del sueño sin despertar (menos de 5 horas o más de 5 horas)(véase tabla 2). La evaluación estadística se ha hecho con la prueba del χ^2 según Pearson considerando el número de las respuestas
10 positivas o negativas, y se da en la tabla 3 que sigue.

T A B L A 3

	Resultados	χ^2	Coefficiente cont.	Nivel de significancia (P)
15	8(+) 2(-) 4(+) 6(-)	3,333	0,376	P < 0,05
20	Duración del sueño 7(+) 3(-) 3(+) 7(-)	3,200	0,370	P < 0,05

25 De los datos expuestos resulta evidente que el preparado en solución no sólo puede acortar de modo estadísticamente significativo el tiempo necesario para la inducción del sueño, sino también es capaz de mantenerlo, sin interrupciones,
30 por un período de tiempo superior. Estos resultados encuentran

su explicación lógica en la absorción más rápida y cuantitativamente superior del preparado en solución.

5 Para la preparación de las composiciones según la invención se procede, en el caso de la forma en gotas, llevando en solución el principio activo (I) en uno de los disolventes aceptables para dicho uso farmacéutico, entre los anteriormente indicados, en las concentraciones deseadas, que pueden estar comprendidas entre 5 y 150 mg/ml.

10 Las soluciones para la preparación de cápsulas y blandas de gelatina se preparan preferentemente empleando polioxietilenglicoles de peso molecular más elevado y posteriormente la solución madre se encapsula, siguiendo la técnica habitual, en una película de gelatina con el fin de obtener cápsulas que contengan de 5 a 50 mg de principio activo (I).

15 Los preparados descritos en los ejemplos que siguen deben entenderse como ilustrativos pero no limitativos de la presente invención.

EJEMPLO 1

20 30 g de monoclóridato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se disuelven agitando a temperatura ambiente con calor suave (35-40°) en 800 ml de polioxietilenglicol 300. La solución se lleva a 1000 ml con polioxietilenglicol, se filtra adecuadamente y se subdivide en frascos apropiados provistos de cuentagotas. La solución presenta un pH de 5 (la medida se realiza después de dilución con 3 volúmenes de agua) y contiene 30 mg de principio activo por ml.

EJEMPLO 2

30 20 g de monoclóridato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

se disuelven en 100 ml de alcohol absoluto. Se añaden 650 ml de polioxietilenglicol 300 y se diluye a 1000 ml con alcohol etílico absoluto. Se obtiene así una solución que contiene 20 mg/ml y que se distribuye en adecuados frascos dotados de cuentagotas.

5

EJEMPLO 3

Actuando como en el ejemplo 1, pero sustituyendo el polioxietilenglicol por el propilenglicol-1,2 (propan-1,2-diol) se obtiene una solución dosificada a 30 mg/ml en este disolvente.

10

EJEMPLO 4

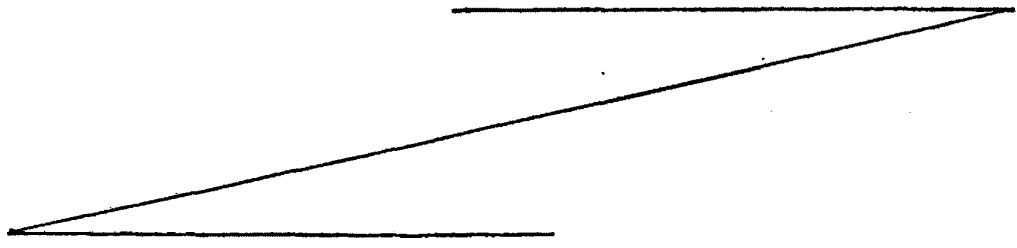
30 g de monoclorhidrato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona se suspenden calentando en baño de agua caliente en 80 ml de polioxietilenglicol 300. Se añaden 120 ml de polioxietilenglicol 1500 y se agita hasta la completa solución del principio activo. La solución se encapsula a continuación siguiendo la técnica habitual en una película de gelatina/glicerina con el fin de obtener cápsulas que contienen 15 mg de principio activo.

15

20

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.

25



REIVINDICACIONES

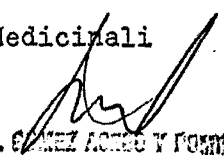
1.- Procedimiento de obtención de una composición para el tratamiento de las perturbaciones del sueño, que contiene, como ingrediente activo, monoclóridato de 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, caracterizado porque dicho ingrediente activo se disuelve, a una temperatura de 35 - 40°C bajo agitación, en un disolvente elegido entre polioxietilenglicoles, propandiol-1,2, propandiol-1,3, glicerol, etanol y sus mezclas; se controla el contenido en agua en un valor inferior al 0,5%; y/o se ajusta el pH a valores alrededor de 5.

2.- Procedimiento de obtención de una composición para el tratamiento de las perturbaciones del sueño, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 ABR. 1977

SIMES Società Italiana Medicinali
e Sintetici S.p.A.


A. M. GÓMEZ AGUIRRE Y FORNOS
P. P.