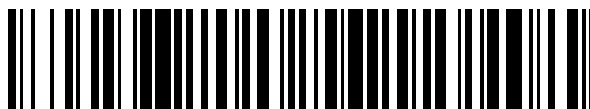


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 206**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009** **E 09702850 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2231117**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene benzodiazepina y/o derivados de benzodiazepina**

30 Prioridad:

**16.01.2008 DE 102008004694**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.01.2016**

73 Titular/es:

**DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH (100.0%)**  
**Werner-von-Siemens-Str. 22-28**  
**64625 Bensheim, DE**

72 Inventor/es:

**HOERNECKE, RAINER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 556 206 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene benzodiazepina y/o derivados de benzodiazepina

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene la benzodiazepina lormetazepam y/o derivados de lormetazepam o sales farmacéuticamente compatibles del mismo. Además, la invención se refiere a esta composición farmacéutica para su uso como fármaco para la inducción de una acción análoga a opiáceos, y ésta se refiere a un procedimiento para la preparación de una correspondiente solución para inyección o para infusión.

10 El lorazepam (INN) es una 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (OMS) o 9-cloro-6-(2-clorofenil)-4-hidroxi-2,5-diazabicyclo[5.4.0]undeca-5,8,10,12-tetraen-3-ona (nombre sistemático de la IUPAC).

El lorazepam es una sustancia psicotrópica de la clase de las 1,4-benzodiazepinas con propiedades atenuantes de la tensión, la excitación y la ansiedad así como efectos sedantes e hipnóticos. Además, lorazepam muestra acciones atenuantes del tono muscular y anticonvulsivas.

El lorazepam tiene una afinidad muy alta a sitios de unión específicos en el sistema nervioso central. Estos sitios de unión se encuentran en unión funcional estrecha con los receptores del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA). Tras la unión al receptor, lorazepam refuerza la inhibición GABAérgica de la actividad de neuronas post-conectadas.

Las composiciones terapéuticas que contienen lorazepam administradas por vía intravenosa e intramuscular están autorizadas desde 1988 en Alemania para el tratamiento para la sedación básica antes y durante intervenciones diagnósticas y quirúrgicas, para reducir la ansiedad y la tensión, incluyendo la generación de efectos amnésicos, para la introducción del tratamiento de síntomas de ansiedad neuróticos graves y fobias pronunciadas, para el tratamiento adyuvante de estadios de ansiedad y excitación graves en psicosis y depresiones y para el tratamiento del estado epiléptico.

El lormetazepam (INN) contenido en la composición de acuerdo con la invención es una 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidroxi-3-hidroxi-1-metil-2H-1,4-benzo-diazepin-2-ona (OMS) o 9-cloro-6-(2-clorofenil)-4-hidroxi-2-metil-2,5-diazabicyclo[5.4.0]undeca-5,8,10,12-tetraen-3-ona (nombre sistemático de la IUPAC).

El lormetazepam es una sustancia psicotrópica de la clase de las 1,4-benzodiazepinas con acciones sedantes e hipnóticas así como efectos atenuantes de la tensión, la excitación y la ansiedad. Además, lormetazepam tiene una acción relajante muscular y anticonvulsiva de manera central.

El lormetazepam tiene una muy alta afinidad a sitios de unión específicos en el sistema nervioso central. Estos sitios de unión se encuentran en unión funcional estrecha con los receptores del neurotransmisor inhibidor GABA.

40 Las composiciones terapéuticas que contienen lormetazepam administradas por vía intravenosa están autorizadas desde 1983 en Alemania para el tratamiento de estados de ansiedad agudos, para la ansiólisis preoperatoria, para la premedicación de anestias en intervenciones quirúrgicas y para la sedación en la medicina intensiva.

El oxazepam (INN) es una 9-cloro-4-hidroxi-6-fenil-2,5-diazabicyclo[5.4.0]undeca-5,8,10,12-tetraen-3-ona (nombre sistémico de la IUPAC).

El oxazepam es una sustancia psicotrópica de la clase de las 1,4-benzodiazepinas con propiedades atenuantes de la ansiedad, la tensión y la excitación así como efectos sedantes e hipnóticos. Además, oxazepam en altas dosis muestra acciones atenuantes del tono muscular y anticonvulsivas.

El oxazepam se une con afinidad de intensidad media a receptores específicos en el sistema nervioso central, a los receptores de benzodiazepina del sistema de transmisor GABAérgico. Tras la unión al receptor de benzodiazepina, oxazepam refuerza la acción inhibitoria de la transmisión GABAérgica.

55 Las composiciones farmacéuticas que contienen oxazepam administradas por vía intravenosa no están presentes hasta ahora en el mercado, sin embargo la sustancia está autorizada como fármaco en una forma de administración oral en muchos países. En esta forma está autorizada para el tratamiento sintomático de estados de ansiedad, de tensión y de excitación agudos y crónicos, para la terapia a corto plazo complementaria de estados de ansiedad, de tensión y de excitación graves y para el tratamiento sintomático de trastornos del sueño.

60 El hidroxistearato de macrogol 15 (nombre de monografía / Ph. Eur.), con el nombre comercial Solutol® HS 15, es un disolvente no iónico para soluciones para inyección, que está compuesto de una mezcla de predominantemente mono- y diésteres del ácido 12-hidroxistearico y macrogoles (15 mol de óxido de etileno y 1 mol de ácido 12-hidroxistearico).

65 El hidroxistearato de macrogol 15 comprende poliglicolmonoésteres y poliglicoldiésteres del ácido 12-hidroxi-

esteárico (parte lipófila) y de aproximadamente el 30 % de polietilenglicol libre (parte hidrófila).

El hidroxistearato de macrogol 15 se disuelve en agua, etanol y 2-propanol para dar una solución transparente, reduciéndose la solubilidad en agua con temperatura creciente.

5 El hidroxistearato de macrogol 15 tiene una alta estabilidad química. Sin embargo, con alimentaciones más largas de calor puede producirse una separación física en una fase líquida y una fase sólida. Ésta puede deshacerse mediante homogeneización posterior.

10 Las soluciones acuosas de hidroxistearato de macrogol 15 pueden someterse a autoclave a 121 °C. A este respecto puede producirse una ligera caída del valor de pH, también puede producirse a este respecto una separación de fases. Esta última puede deshacerse mediante agitación de la solución caliente.

15 Las soluciones acuosas de hidroxistearato de macrogol 15 pueden estabilizarse mediante adición de conservantes habituales en fármacos.

20 El hidroxistearato de macrogol 15 tiene, además de una buena capacidad de disolución, la capacidad de someterse a autoclave y buena estabilidad en soluciones acuosas, un perfil tóxico favorable, por ejemplo una actividad hemolítica baja.

El hidroxistearato de macrogol 15 está autorizado para su administración parenteral.

25 Ni benzodiazepina y/o derivados de benzodiazepina ni solubilizadores no iónicos presentan una acción análoga a opiáceos.

En el documento DE 4039602 A1 se describen compuestos poliméricos que pueden usarse como solubilizadores para fármacos difícilmente solubles, para su uso en productos farmacéuticos para la inyección intravenosa. En este documento se menciona también hidroxistearato de macrogol 15 como solubilizador no iónico.

30 En el documento US 2006/0183722 A1 se describen además sustancias farmacéuticas lipófilas con peor solubilidad en agua y los problemas que van acompañando a esto en la administración parenteral. Mediante los usos de tensioactivos no iónicos como solubilizadores se obtienen productos farmacéuticos que son adecuados para la administración parenteral. Entre los principios activos lipófilos se mencionan también benzodiazepinas. Como solubilizadores adecuados se mencionan agentes de solubilización no iónicos, tales como macrogol.

35 Sin embargo en ninguna de las publicaciones mencionadas se indica una acción análoga a opiáceos de las sustancias individuales o su combinación.

40 El objetivo de la invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica que induzca una acción análoga a opiáceos.

45 El objetivo se consigue de manera sorprendente mediante una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. En esta combinación se induce una acción análoga a opiáceos que se ha descrito como fenómeno de Straub.

El solubilizador no iónico es hidroxistearato de macrogol 15.

50 De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica está caracterizada por que contiene lormetazepam y/o un derivado del mismo. Pueden usarse también sus sales farmacéuticamente compatibles.

Se prefiere especialmente además el uso del solubilizador no iónico de una cantidad del 2-45 % en peso.

55 Con el uso de lorazepam (no de acuerdo con la invención) se usa generalmente el solubilizador no iónico preferentemente en la cantidad del 2 % al 10 % (p/p), de manera especialmente preferente en una cantidad del 3 % (p/p).

Con el uso de lormetazepam se usa generalmente el solubilizador no iónico preferentemente en la cantidad del 3 % al 10 % (p/p), de manera especialmente preferente en una cantidad del 4 % (p/p).

60 Con el uso de oxazepam (no de acuerdo con la invención) se usa generalmente el solubilizador no iónico preferentemente en la cantidad del 10 % al 25 % (p/p), de manera especialmente preferente en una cantidad del 5 % (p/p).

65 A continuación se describe la inducción del fenómeno de Straub mediante distintos disolventes y mediante lormetazepam en distintos disolventes.

| Estudio      | N.º | Medicación | Dosis mg/ml | Especie    | Sexo | Peso 1/g | Peso 7/g | Comportamiento | Ensayo aprobado | Straub |
|--------------|-----|------------|-------------|------------|------|----------|----------|----------------|-----------------|--------|
| GMF-LOR03tox | 1   | LOR AL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 2   | LOR AL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 3   | LOR AL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 31       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 4   | LOR AL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 28       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 5   | LOR AL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 24       | 31       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 1   | LOR IL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 31       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 2   | LOR IL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 26       | 31       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 3   | LOR IL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 26       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 4   | LOR IL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 27       | 32       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 5   | LOR IL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 1   | LOR LF     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 24       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 2   | LOR LF     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 31       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 3   | LOR LF     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 24       | 31       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 4   | LOR LF     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 26       | 32       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 5   | LOR LF     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 1   | LOR LV     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 26       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 2   | LOR LV     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 32       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 3   | LOR LV     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 26       | 31       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 4   | LOR LV     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 26       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 5   | LOR LV     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 25       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 1   | LOR SL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 20       | 26       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 2   | LOR SL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 21       | 26       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 3   | LOR SL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 22       | 27       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 4   | LOR SL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 21       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR03tox | 5   | LOR SL     | 0,4/1       | ratón NMRI | m    | 20       | 28       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 1   | SO HS 15   | 40/1        | ratón NMRI | m    | 21       | 27       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 2   | SO HS 15   | 40/1        | ratón NMRI | m    | 20       | 28       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 3   | SO HS 15   | 40/1        | ratón NMRI | m    | 21       | 29       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 4   | SO HS 15   | 40/1        | ratón NMRI | m    | 21       | 27       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 5   | SO HS 15   | 40/1        | ratón NMRI | m    | 20       | 28       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 1   | SO HS 15   | 400/1       | ratón NMRI | m    | 22       | 30       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 2   | SO HS 15   | 400/1       | ratón NMRI | m    | 20       | 28       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 3   | SO HS 15   | 400/1       | ratón NMRI | m    | 23       | 30       | normal         | sí              | no     |
| GMF-LOR04tox | 4   | SO HS 15   | 400/1       | ratón NMRI | m    | 21       | 29       | normal         | sí              | no     |

|              |   |          |          |            |   |    |    |        |    |    |
|--------------|---|----------|----------|------------|---|----|----|--------|----|----|
| GMF-LOR04tox | 5 | SO HS 15 | 400/1    | ratón NMRI | m | 20 | 28 | normal | sí | no |
| GMF-LOR04tox | 1 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | m | 19 | 25 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 2 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | m | 20 | 27 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 3 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | m | 20 | 26 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 4 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | m | 19 | 26 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 5 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | m | 21 | 29 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 1 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | w | 19 | 25 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 2 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | w | 18 | 24 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 3 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | w | 18 | 26 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 4 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | w | 19 | 25 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 5 | LOR WL   | 0,2/1    | ratón NMRI | w | 18 | 27 | normal | sí | sí |
| GMF-PG50tox  | 1 | PG 50 %  | 125/0,25 | ratón NMRI | m | 20 | 26 | normal | sí | no |
| GMF-PG50tox  | 2 | PG 50 %  | 125/0,25 | ratón NMRI | m | 19 | 26 | normal | sí | no |
| GMF-PG50tox  | 3 | PG 50 %  | 125/0,25 | ratón NMRI | m | 20 | 26 | normal | sí | no |
| GMF-PG50tox  | 4 | PG 50 %  | 125/0,25 | ratón NMRI | m | 21 | 27 | normal | sí | no |
| GMF-PG50tox  | 5 | PG 50 %  | 125/0,25 | ratón NMRI | m | 20 | 25 | normal | sí | no |
| GMF-LOR04tox | 1 | NOCTAMID | 0,05/1   | ratón NMRI | m | 18 | 24 | normal | sí | no |
| GMF-LOR04tox | 2 | NOCTAMID | 0,05/1   | ratón NMRI | m | 20 | 25 | normal | sí | no |
| GMF-LOR04tox | 3 | NOCTAMID | 0,05/1   | ratón NMRI | m | 20 | 26 | normal | sí | no |
| GMF-LOR04tox | 4 | NOCTAMID | 0,05/1   | ratón NMRI | m | 19 | 26 | normal | sí | no |
| GMF-LOR04tox | 5 | NOCTAMID | 0,05/1   | ratón NMRI | m | 20 | 27 | normal | sí | no |
| GMF-LOR04tox | 1 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | m | 20 | 27 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 2 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | m | 21 | 28 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 3 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | m | 20 | 26 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 4 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | m | 19 | 26 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 5 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | m | 20 | 27 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 1 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | w | 19 | 26 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 2 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | w | 18 | 26 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 3 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | w | 20 | 27 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 4 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | w | 19 | 27 | normal | sí | sí |
| GMF-LOR04tox | 5 | LOR WL   | 0,4/1    | ratón NMRI | w | 19 | 26 | normal | sí | sí |

Abreviaturas: LOR AL: lormetazepam / Abbolipid  
 LOR IL: lormetazepam / Intrallipid  
 LOR LF: lormetazepam / Lipofundin  
 LOR SL: lormetazepam / Salvilipid  
 SO HS 15: hidroxistearato de macrogol 15  
 LOR WL: lormetazepam / hidroxistearato de macrogol 15  
 NOCTAMID: lormetazepam / propilenglicol al 50 %  
 PG 50 %: propilenglicol al 50 %  
 NMRI: *Naval Medical Research Institute*, Instituto de Investigación Médica Naval  
 w: hembra  
 m: macho  
 peso 1/g: peso en gramos en el día 1 antes de la administración de la respectiva medicación  
 peso 7/g: peso en gramos en el día 7 (final del estudio)  
 Straub: inducción del fenómeno Straub

Además de la existencia de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de una solución o en forma de un gel es posible también otra forma de preparación.

- 5 En ensayos con benzodiazepinas disueltas en hidroxistearato de macrogol 15 se produjo sorprendentemente poco después de la inyección de la solución en todos los ratones tratados la aparición de un denominado fenómeno de Straub. Éste persistió hasta que los animales se durmieron de manera condicionada por la medicación.  
Lorazepam: 0,03-0,05 mg en 0,2 ml i.v./ratón (peso aproximadamente 20 g) (no de acuerdo con la invención)  
Lormetazepam: 0,03-0,05 mg en 0,2 ml i.v. / ratón (peso aproximadamente 20 g)  
Oxazepam: 0,16-0,24 mg en 0,2 ml i.v./ratón (peso aproximadamente 20 g) (no de acuerdo con la invención)
- 10 El fenómeno de Straub, también denominado fenómeno de cola de ratón o *Straub Tail Reaction* (STR), se muestra en una flexión dorsal en forma de S de la cola y una protrusión del perineo que se produce mediante una contracción del músculo sacro-coccígeo.
- 15 La aparición de este fenómeno era por tanto inesperada, ya que éste se ha observado hasta ahora solo tras la inyección de morfina o análogos de morfina. Por tanto, el fenómeno de Straub sirvió anteriormente como detección segura cualitativa y semicuantitativa de una acción periférica de la morfina.
- 20 La reacción de morfina se produce mediante estimulación de la innervación motora en el plano de la médula espinal lumbosacra. La morfina actúa sobre células nerviosas lumbosacras y terminaciones nerviosas que descienden por el asta ventricular espinal.
- 25 Ha de indicarse especialmente que el fenómeno de Straub no se produce ni en la administración del solubilizador no iónico solo ni en la aplicación de benzodiazepina y/o derivados de benzodiazepina con otros disolventes y en particular no en la administración de benzodiazepina y/o derivados de benzodiazepina con una emulsión de aceite en agua como disolvente (documento EP 0682943 A1) sino que se produce solo en la combinación de acuerdo con la invención mencionada anteriormente.
- 30 El fenómeno de la cola de ratón se describe entre otras cosas en Zarrindast MR, Alaei-Nia K, Shafizadeh M, On the mechanism of tolerance to morphine-induced Straub tail reaction in mice, *Pharmacol Biochem Behav.* Julio-agosto 2001; 69(3-4): 419-24 y Zarrindast MR, Ghadimi M, Ramezani-Tehrani B, Sahebgharani M., EFFECT OF GABA RECEPTOR AGONISTS OR ANTAGONISTS ON MORPHINE-INDUCED STRAUB TAIL IN MICE, *International Journal of Neuroscience* 2006,116: 963-973.
- 35 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención soluciona el objetivo planteado de manera excelente.
- La observación sorprendente en la que se basa la invención significa que el respectivo principio activo en combinación con el solubilizador no iónico tiene un espectro de acción que supera el de benzodiazepina y/o derivados de benzodiazepina.
- 40 La composición farmacéutica es especialmente muy adecuada en particular para aplicaciones en la anestesia, medicina intensiva, terapia contra el dolor o neurología/psiquiatría.
- 45 La invención se refiere por tanto también a la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso como fármaco para la inducción de una acción análoga a opiáceos, que se ha descrito como fenómeno de Straub, en particular para su aplicación en la anestesia, medicina intensiva, terapia contra el dolor y neurología/psiquiatría.
- La composición farmacéutica es adecuada de manera correspondiente también para su administración en el cuerpo animal.
- 50 Preparación general de una solución para inyección / para infusión
- De acuerdo con un procedimiento de preparación puede prepararse la composición farmacéutica que contiene benzodiazepina y/o derivados de benzodiazepina tal como sigue.
- 55 El solubilizador hidroxistearato de macrogol 15 se calienta en un recipiente con agitador hasta una temperatura de 40-60 °C. Entonces se añade el principio activo fácilmente soluble en el mismo y se disuelve con agitación. Tras de 15 a 30 min a una temperatura de 50 °C ( $\pm 10$  °C) se encuentra una solución transparente.
- 60 La solución transparente se introduce a continuación en agua caliente a 50-60 °C para fines de inyección. Para impedir la disgregación con la adición debían presentar las dos fases preferentemente una temperatura de  $55 \pm 5$  °C. A continuación se enfría la mezcla de reacción con agitación hasta 20-30 °C. Tras el envasado en ampollas o viales puede someterse a autoclave la solución para inyección.
- 65 De manera correspondiente, la invención se refiere en otro aspecto a un procedimiento para la preparación de una solución para inyección o infusión que comprende lormetazepam o un derivado o sales farmacéuticamente

compatibles del mismo así como hidroxistearato de macrogol 15 como solubilizador no iónico de acuerdo con la reivindicación 7.

La invención se explica en más detalle a continuación por medio de ejemplos.

5

**Ejemplo 1** (no de acuerdo con la invención)

Se funden 400 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lorazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 8 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 10 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,2 mg/ml.

10

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 10 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

15

**Ejemplo 2** (no de acuerdo con la invención)

Se funden 600 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lorazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 4 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 5 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,4 mg/ml.

20

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 5 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

25

**Ejemplo 3** (no de acuerdo con la invención)

Se funden 200 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lorazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 8 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 10 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,2 mg/ml.

30

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 10 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

35

**Ejemplo 4** (no de acuerdo con la invención)

Se funden 500 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lorazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 4 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 5 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,4 mg/ml. La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 5 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

40

45

**Ejemplo 5**

Se funden 400 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lormetazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 8 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 10 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,2 mg/ml.

50

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 10 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

55

**Ejemplo 6**

Se funden 600 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lormetazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 4 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 5 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,4 mg/ml.

60

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 5 ml de la solución en

65



ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

#### Ejemplo 7

Se funden 200 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lorazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 8 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 10 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,2 mg/ml.

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 10 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

#### Ejemplo 8 (no de acuerdo con la invención)

Se funden 500 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 2,0 g de lorazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 4 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 5 litros para obtener una concentración de principio activo de 0,4 mg/ml. La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 5 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 2 mg de principio activo.

#### Ejemplo 9 (no de acuerdo con la invención)

Se funden 1500 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 10,0 g de oxazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 7 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 10 para obtener una concentración de principio activo de 1,0 mg/ml.

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 10 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 10 mg de principio activo.

#### Ejemplo 10 (no de acuerdo con la invención)

Se funden 2000 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 10,0 g de oxazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (3,5 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 5 litros para obtener una concentración de principio activo de 2,0 mg/ml.

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 5 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 10 mg de principio activo.

#### Ejemplo 11 (no de acuerdo con la invención)

Se funden 3000 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 20,0 g de oxazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 14 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 20 litros para obtener una concentración de principio activo de 1,0 mg/ml.

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 20 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada 20 mg de principio activo.

#### Ejemplo 12 (no de acuerdo con la invención)

Se funden 2500 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 20,0 g de oxazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 7 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 10 litros para obtener una concentración de principio activo de 2,0 mg/ml.

La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 10 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la

dosis terapéutica deseada de 20 mg de principio activo.

**Ejemplo 13** (no de acuerdo con la invención)

- 5 Se funden 3000 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 30,0 g de oxazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 14 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 20 litros para obtener una concentración de principio activo de 1,5 mg/ml.
- 10 La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 20 ml de la solución en ampollas de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada ampolla así preparada contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 30 mg de principio activo.

**Ejemplo 14** (no de acuerdo con la invención)

- 15 Se funden 7500 g de hidroxistearato de macrogol 15. A una temperatura de 50 °C se añaden 50,0 g de oxazepam y se disuelven con agitación. La solución transparente se añade con agitación a agua para fines de inyección (Wfl) Ph. Eur. calentada previamente hasta 50 °C (aproximadamente 40 litros) y se mezcla. A continuación se diluye con Wfl hasta exactamente 50 litros para obtener una concentración de principio activo de 1,0 mg/ml.
- 20 La solución se enfría y se esteriliza por filtración. A continuación se envasan en cada caso 50 ml de la solución en viales de vidrio y se esteriliza a 121 °C según Ph. Eur. Cada vial así preparado contiene por consiguiente la dosis terapéutica deseada de 50 mg de principio activo.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica que comprende lormetazepam o un derivado o sales farmacéuticamente compatibles del mismo así como hidroxiestearato de macrogol 15 como solubilizador no iónico.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el solubilizador no iónico está contenido en una cantidad del 2-45 % en peso.
3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, en donde ésta se encuentra en forma de una solución.
4. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, en donde ésta se encuentra en forma de un gel.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde la composición está compuesta de lormetazepam o un derivado o sales farmacéuticamente compatibles del mismo, hidroxiestearato de macrogol 15 y agua.
6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como fármaco para la inducción de una acción análoga a opiáceos, que se ha descrito como fenómeno de Straub, en particular para su aplicación en la anestesia, la medicina intensiva, la terapia contra el dolor o la neurología/psiquiatría.
7. Procedimiento para la preparación de una solución para inyección o para infusión que comprende lormetazepam o un derivado o sales farmacéuticamente compatibles del mismo así como hidroxiestearato de macrogol 15 como solubilizador no iónico, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
  - templar hidroxiestearato de macrogol 15 hasta 40-60 °C, añadir lormetazepam o un derivado o sales farmacéuticamente compatibles del mismo y disolver éste o éstos con agitación,
  - introducir mediante agitación la solución transparente así obtenida en agua para fines de inyección caliente a 50-60 °C y
  - enfriar la mezcla de reacción con agitación hasta 20-30 °C.