



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 215 868

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 11 05 81
(21) PV 3459-81

(11) (B 1)

(51) Int. Cl. G 07 D 243/24

(40) Zveřejněno 30 11 81
(45) Vydáno 15 07 84

(75) KRÁL LUKÁŠ RNDr.,
Autor vynálezu FILADELFOVÁ ZORA RNDr., MARTIN,
HÁRONÍKOVÁ KAMILA RNDr. CSc., BRATISLAVA,
BEŇUŠKA NORBERT MVDr. ing. CSc., BANSKÁ BYSTRICA

(54) Stabilizovaný vodný roztok diazepamu

1

Vynález se týká stabilizovaného vodného roztoku diazepamu /7-chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-onu/, známého psychoterapeutika, používaného v klinické praxi, určeného zejména pro parenterální aplikaci, o koncentraci účinné látky nad 5 mg, s výhodou 10 mg/ml. Oproti současným běžným přípravkům to představuje zvýšení obsahu účinné látky až na dvojnásobek.

Obtížnost přípravy roztoků diazepamu o vyšší koncentraci než 5 mg/ml spočívá v nízké rozpustnosti účinné látky ve vodném prostředí a v zabezpečení stability disperzního stavu přípravku při skladování a aplikaci. Pod těmito pojmy je třeba rozumět jednak udržení účinné látky v roztoku, jednak zábranu vykrystalování látky ve směsi s infúzními a tělními tekutinami.

Při přípravě injekčních roztoků diazepamu se podle známého stavu postupuje tak, že se po rozpuštění diazepam v ethanolu přidávají k tomuto základnímu roztoku až do koncentrace 600 g/l nevodné pomocné látky ze skupiny glykolů, například propylenglykol /USA pat. spis č. 3 123 529/, polyethylenglykol /britský pat. spis č. 1 218 502; NDR pat. spis č. 701 600/ nebo směs těchto látek, popřípadě triethylenglykol. Podíl vody v injekcích s těmito látkami tvoří jen okolo 200 g/l. Glykoly sice zvyšují fyzikální stabilitu soustavy, jejich nevýhodou v tomto složení je, že na poměrně nízkou koncentraci diazepamu je potřebný jejich velký nadbytek. Některé glykoly, zejména s nižší molekulovou hmotností, mohou

při aplikaci vyvolávat lokální dráždivost.

Odlíšný způsob přípravy, tj. solubilizace účinné látky, se využívá v polském pat. spise č. 73 095, kde se k ethanolickému roztoku účinné látky přidává neionogenní tenzid, například monoolejan polyethylenglykolsorbitanu nebo ricinolejan polyethylenglykolglycerolu, do koncentrace 200 g/l, přičemž zbytek tvoří voda. Výhodou této soustavy je, že při ředění vodnými roztoky elektrolytů se diazepam z roztoku nevylučuje. Ani to však neumožňuje zvýšit koncentraci diazepamu v roztoku nad 5 mg/ml.

Dvojnásobné koncentrace diazepamu v 1 ml roztoku, a to až 10 mg/ml je možno dosáhnout opatřením podle vynálezu. Předmětem vynálezu je stabilizovaný vodný roztok diazepamu, určený zejména pro parenterální aplikaci, o koncentraci účinné látky nad 5 mg/ml, s výhodou 10 mg/ml, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje v 1 litru 190 až 210 g ethanolu, 350 až 500 g látky ze skupiny glykolů a/nebo polyethylenglykolů, 60 až 150 g fyziologicky neškodného neionogenního tenzidu a 6 až 10 g diazepamu, přičemž zbytek do 1 litru tvoří voda.

Tento roztok obsahuje jako látku ze skupiny glykolů a/nebo polyethylenglykolů účelně proplenglykol, triethylenglykol a/nebo polyethylenglykol 300 nebo 400 a jako fyziologicky neškodný neionogenní tenzid ricinolejan polyethylenglycerolu nebo monoolejan polyethylenglykolsorbitanu.

Významnou předností použití popsané směsi pomocných látek je skutečnost, že na dvojnásobnou koncentraci diazepamu v jednotce objemu není nutné zvyšovat jejich množství; stačí jich dokonce méně než v dosavadních přípravcích. Při aplikaci a ředění se účinná látka nevylučuje a zejména ve veterinární praxi umožňuje snížit aplikovaný objem oproti dosavadnímu stavu na polovinu. Injekční roztoky mají dobrou lokální snášenlivost.

Ze skupiny glykolů je použitelný triethylenglykol, propylenglykol a polyethylenglykol 300 a 400, popřípadě jejich směsi; z neionogenních tenzidů jsou vhodné monoolejan polyethylenglykolsorbitanu a ricinolejan polyethylenglykolglycerolu. Hmotnostní koncentrace glykolu se může pohybovat v rozsahu 350 až 500 g/l a tenzidu v rozsahu 60 až 150 g/l.

Bližší podrobnosti jsou patrné z příkladů provedení.

Příklad 1

Ve 200 ml 96% ethanolu se rozpustí 10 g diazepamu. K roztoku se přidá 350 g triethylenglykolu nebo propylenglykolu, popřípadě polyethylenglykolu 300 nebo 400, a 150 g ricinolejanu polyethylenglykolglycerolu. Směs se promíchá a potom se k ní přidá voda na injekce do objemu 1 litru.

Příklad 2

K ethanolickému roztoku diazepamu jako v příkladu 1 se přidá 500 g jednoho ze jmenovaných glykolů a 60 g ricinolejanu polyethylenglykolglycerolu a po rozmíchání se doplní vodou do objemu 1 litru.

Uvedené roztoky se zpracovávají podle zásad platných pro přípravu injekčních kapalin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Stabilizovaný vodný roztok diazepam, určený zejména pro parenterální aplikaci, o koncentraci účinné látky nad 5 mg/ml, s výhodou 10 mg/ml, vyznačující se tím, že obsahuje v 1 litru 190 až 210 g ethanolu, 350 až 500 g látky ze skupiny glykolů a/nebo polyethylenglykolů, 60 až 150 g fyziologicky neškodného neionogenního tenzidu a 6 až 10 g diazepam, přičemž zbytek do 1 litru tvoří voda.
2. Stabilizovaný vodný roztok podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako látku ze skupiny glykolů a/nebo polyethylenglykolů obsahuje propylenglykol, triethylenglykol a/nebo polyethylenglykol 300 nebo 400.
3. Stabilizovaný vodný roztok podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako fyziologicky neškodný neionogenní tenzid obsahuje ricinolejan polyethylenglycerolu nebo monoolejan polyethylenglykolsorbitanu.