

198114

198114



1 MAY. 1953

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N
en
E S P A Ñ A
por DIEZ años

a nombre de PREMO PHARMACEUTICAL LABORATORIES, INC., entidad norteamericana, establecida en 80 Leaning Street, South Hackensack, Bergen, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR RECIPIENTES DE VACIADO PARA PREPARACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE VEHICULO ACUOSO".

- 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 - 0 -

Este invento se refiere a recipientes de vaciado libre para preparaciones farmacéuticas líquidas de vehículo acuoso (mencionadas de aquí en adelante como "preparaciones farmacéuticas acuosas").

5

Se conoce perfectamente que cuando una preparación farmacéutica acuosa es descargada de un recipiente, una película de la preparación farmacéutica queda adherida a las

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**



198114

paredes del recipiente. El desperdicio representado por la película retenida puede constituir una parte substancial de la preparación farmacéutica introducida en el recipiente.

5 Por ejemplo, en un típico recipiente farmacéutico pequeño de 15 centímetros cúbicos de capacidad que contiene 5 dosis de 1 centímetro cúbico de penicilina procaína en suspensión acuosa, el desperdicio causado por la película retenida es del orden del 7%.

10 Por consiguiente, las compañías fabricantes de preparaciones farmacéuticas, cuando introducen las dosis individuales especificadas en los recipientes, le agregan una cantidad suplementaria de la preparación farmacéutica acuosa correspondiente para tener la seguridad de que en el momento preciso se extraerá del recipiente la dosis prescrip-
15 ta. Por ejemplo, para una dosis de 1 centímetro cúbico de penicilina procaína a ser suministrada por vía parenteral, es habitual agregar a la preparación farmacéutica contenida en una redoma o ampolla de 4,5 centímetros cúbico, una cantidad suplementaria de un 20% a un 25% para asegurarse
20 de que se obtendrá una inyección de 1 centímetro cúbico. En este caso, sólo alrededor del 17% de la cantidad suplementaria es agregada en razón de la existencia de la película retenida, justificándose el agregado del resto de la cantidad suplementaria en otras razones no relacionadas con el
25 presente invento. Se sigue la misma práctica de agregar una cantidad suplementaria de la preparación farmacéutica en el caso de recipientes de dosis múltiples, de modo de que el usuario pueda retirar del recipiente el total de la cantidad



198114

que indica la etiqueta del mismo.

Otro inconveniente que trae aparejado la formación de la película retenida estriba en el hecho de que dicha película resta atractivo al recipiente y crea una cierta dificultad en la determinación de la cantidad de preparación farmacéutica que queda en el mismo en un momento dado.

Es un objeto de mi invento el de proporcionar un recipiente para preparaciones farmacéuticas acuosas, que no presenta ninguna de las desventajas señaladas.

Más específicamente, es un objeto de mi invento el de proporcionar un recipiente de vaciado patente y completo para preparaciones farmacéuticas acuosas.

Otros objetos del invento en parte serán evidentes y en parte serán destacados de aquí en adelante.

En el dibujo adjunto, que ilustra una de las varias formas posibles de mi invento, su única figura es una vista en planta, parcialmente rota y separada, de un frasco construido de acuerdo con mi invento.

En general, llevo a cabo mi invento dotando a un recipiente farmacéutico de una superficie interior que ha sido repelente al agua mediante un tratamiento a base de un silicón. Con el nombre de "recipiente farmacéutico", designo a cualquier tipo de envoltura que pueda recibir y contener a una preparación farmacéutica acuosa. Ejemplos típicos de tales recipientes son redomas, frascos, ampollas, jeringas hipodérmicas, pipetas y buretas. Con el nombre de "silicones" designo a los polisiloxenos orgánicos, es decir a los polímeros de los óxidos organosilícicos.



198114

Al llevar a la práctica mi invento, un silicón llevado por un vehículo líquido vaporizable es aplicado a las superficies interiores a ser tratadas, por ejemplo mojado el interior de un recipiente con un líquido constituido por un silicón disuelto o dispersado en un vehículo líquido. Después de esto el vehículo es hecho evaporar dejando una película transparente muy delgada del silicón. Dicha película es repelente al agua, de manera tal que, cuando un recipiente así tratado y que contiene una preparación farmacéutica acuosa, ha sido vaciado, la película que normalmente quedaría sobre sus superficies interiores se contrae en glóbulos que caen hacia el fondo del recipiente y dejan las paredes limpias.

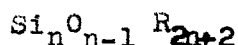
Más específicamente, los objetos del invento se logran disolviendo un silicón en un disolvente orgánico tal como el cloroformo o el éter. El fluido compuesto formado por el disolvente y el material disuelto, es introducido en un recipiente, después de lo cual dicho fluido compuesto es descargado dejando una película del mismo sobre la pared interior del recipiente. El disolvente contenido en la película es dejado evaporar. En forma optativa, la evaporación puede producirse a temperatura ambiente, y en tal forma también se obtienen resultados satisfactorios. Sin embargo, se obtienen resultados particularmente buenos cuando el disolvente no sólo es evaporado, sino que además la película residual de silicón es tratada térmicamente para endurecerla o calcinarla. Tal tratamiento térmico consiste en elevar la temperatura del recipiente hasta cualquier punto superior al



198114

de la temperatura ambiente é inferior al correspondiente a una temperatura a la cual el silicón se desprende por vaporización de la superficie del recipiente. En general, cuanto más alta sea la temperatura empleada, menor será el tiempo requerido para el endurecimiento de la película. La temperatura real empleada no constituye un factor crítico. Se cree que la capa de silicón se une molecularmente por fusión a las paredes del recipiente, en especial, cuando éste es de vidrio.

Los polisiloxanos orgánicos que responden satisfactoriamente en la práctica de mi invento, son los de la fórmula general:



en la cual n es cualquier número entero y R es cualquier grupo alquilo o arilo individual o una combinación de los mismos, es decir que diferentes grupos pueden ser combinados en un solo polisiloxano orgánico para llegar al número total de grupos R requeridos por la fórmula. Los grupos alquilos pueden ser saturados o no, y ejemplos de los mismos los constituyen el metilo, el etilo, el propilo, el butilo, el amilo, el hexilo, el heptilo, el octilo, el decilo, el dodecilo, el vinilo y el alilo. Ejemplos de los grupos arilos son el fenilo, el tolulilo y el naftilo.

Silicones de resultados satisfactorios son:

El hexametilo dixiloxano $(\text{CH}_3)_6\text{Si}_2\text{O}$
el dodecametil pentasiloxano $(\text{CH}_3)_{12}\text{Si}_5\text{O}$ y
el metilfenil polisiloxano $(\text{CH}_3)_x(\text{C}_6\text{H}_5)_{(2n+2)-x}\text{Si}_n\text{O}_n$
donde x es cualquier número entero menor de $2n+2$



198114

Otros silicones de resultados satisfactorios tienen la misma fórmula con la excepción de que los grupos metilo de los dos primeros silicones y los grupos metilo y fenilo del último silicón, pueden ser substituídos por cualesquiera otros grupos arilos o alquilo. La enunciación de esos
5 otros silicones ha sido omitida por razones de brevedad.

Puede mencionarse el hecho de que en los silicones comerciales n alcanza valores muy altos y que la cadena es tan larga que para designar a los compuestos no son utilizados los valores de n, sino que más bien se emplean sus
10 propiedades físicas. La propiedad física más comunmente empleada a este respecto es la viscosidad. He encontrado que en la práctica de mi invento caben silicones de todas las viscosidades, aún los de una viscosidad tan alta como la de
15 100.000 centistokes.

A manera de ejemplo y sin desear limitar mi invento a la misma, la siguiente constituye una forma de realización específica de un fluido compuesto con el cual aseguro muy buenos resultados:

20 1 parte en peso de metil silicón fluido de una viscosidad de 50 centistokes.

99 partes en peso de cloroformo.

Un período adecuado de calentamiento es el de media hora a 300° C o el de 9 horas a 180° C.

25 Cuando se emplean otros silicones puede utilizarse el mismo porcentaje en peso y la misma temperatura y el mismo período de calentamiento, siempre que la temperatura no exceda la temperatura a la cual el silicón se desprenderá

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**



198114

por vaporización de la superficie del recipiente.

Considerando que la película de silicón repelente al agua es transparente, se obtienen los mejores resultados visuales cuando también el recipiente es de un material transparente, fabricándose al efecto, por ejemplo, de vidrio. Esto permite que el contenido de un recipiente parcialmente vaciado sea visible muy claramente, y esto constituye un marcado contraste con el aspecto de recipientes similares no tratados. Deberá observarse que los recipientes de vaciado patente o manifiesto son especialmente útiles en conexión con preparaciones farmacéuticas, en razón del precio elevado que corrientemente afecta a tales preparaciones y a la gran cantidad de las mismas que se envasan en todo un año.

Una película aplicada en la forma descrita es tan delgada que su espesor se mide en cientos de moléculas.

Cuando se emplea un recipiente de vaciado patente o completo, el fabricante puede reducir en forma material la cantidad suplementaria de la preparación farmacéutica agregada al contenido del recipiente con el fin de tener la seguridad de que el médico, el técnico o el paciente retirará la cantidad debida cuando todo el contenido del recipiente deba ser utilizado en una única dosis. Además, el usuario esté en condiciones de asegurar una dosis sumamente exacta, lo cual hasta ahora no podría ser hecho en razón de que la cantidad real retenida en el recipiente en forma de película varía ampliamente con la constitución particular de la preparación y con la temperatura. El fabricante puede



198114

eliminar asimismo la cantidad suplementaria agregada normalmente a los recipientes de varias dosis, en razón de la película retenida.

A manera de ejemplo, por medio del empleo de mi invento, el porcentaje en exceso de penicilina procaína en suspensión acuosa para una redoma de 15 centímetros cúbicos que contiene 5 dosis de 1 centímetro cúbico, puede ser reducido del 22% al 15%, y para una redoma de 4,5 centímetros cúbicos que contiene una dosis de 1 centímetro cúbico, del 22% al 5%.

Un método alternativo para aplicar una capa transparente de silicón consiste en mojar la superficie interior de un recipiente y en exponer luego dicha superficie a la acción de vapores de haluros de órgano silicones.

Más específicamente este procedimiento alternativo es llevado a cabo exponiendo en primer lugar a la superficie interior de un recipiente, por ejemplo una redoma de vidrio, a la acción de una cierta humedad, por caso, introduciendo vapor de agua en la redoma. Mientras el interior del frasco está aún húmedo, se introducen en el mismo vapores de metil cloroxilano como un gas puro o substancialmente puro. La humedad absorbida por el vidrio reacciona con el metil cloroxilano para liberar el metil silicón que se deposita como una capa delgada sobre la superficie interior del recipiente. Como producto derivado se forma ácido clorhídrico.

Este procedimiento puede ser llavado a cabo limitando la introducción del vapor de agua y de los vapores del



metil cloroxilano en el interior del recipiente o, alternativamente, colocando el recipiente en una cámara cerrada en la cual se introducen en forma sucesiva el vapor de agua y los vapores del metil cloroxilano.

198114

5 Podrá observarse que en este último caso tanto la superficie exterior como la superficie interior del recipiente son hechas repelentes al agua, y en tal caso, a menos que una parte de la superficie exterior sea tratada previamente, por ejemplo mediante la aplicación de una capa protectora de una substancia que pueda ser separada subsecuentemente, será difícil, sino imposible, adherir posteriormente una etiqueta o algo similar, a esa superficie.

10 Si se desea volver a utilizar un recipiente cuya superficie interior ha sido tratada con silicón de acuerdo con cualquiera de los procedimientos anteriores, el mismo puede ser lavado tanto con agua como con jabón y agua, sin afectar a la película transparente de silicón.

15 En el dibujo he ilustrado, un recipiente farmacéutico constituido por un frasco transparente 10 cuya superficie interior ha sido recubierta, como se explicó anteriormente, con una película transparente delgada de silicón 12, de modo de hacer al interior del recipiente repelente al agua. Como se expresó anteriormente, la película es extremadamente delgada. Sin embargo su espesor ha sido incrementado, como se ilustra en el dibujo, para que la misma pueda ser designada con un número de referencia. El frasco es llenado con una preparación farmacéutica líquida, opaca, de vehículo acuosa 14, tal por ejemplo como la penicilina procaína en suspen-

198114

9 JUL



sión acuosa.

Se verá que he proporcionado de esta manera un recipiente con el cual se logran los varios objetos de mi invento, y que se adapta perfectamente para satisfacer las condiciones que se presentan en su uso práctico.

Como del invento mencionado pueden hacerse varias formas de realización posibles, y también como la forma de realización expuesta anteriormente puede ser sometida a varios cambios, debe entenderse que todo lo descrito en esta memoria debe ser interpretado en su sentido ilustrativo y nó en sentido limitativo.

---- N O T A ----

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada, ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, son los siguientes:

1º. Un procedimiento para fabricar recipientes

198114

29 JUL



tes despachadores que se aclaran al verter, de material transparente, a llenar con un preparado farmacéutico en vehículo acuoso, caracterizado por aplicar a los recipientes una delgada película transparente de silicona sobre su superficie interna con lo cual, el recipiente se aclarará al verter.

2º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, caracterizado porque el recubrimiento de silicona de la superficie interior de dicho recipiente se hace en presencia de un disolvente orgánico.

3º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 2, caracterizado porque la silicona es un polímero de órgano-polixiloxanos.

4º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 3, caracterizado por cocer la silicona y disolvente orgánico.

5º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 1, caracterizado por aplicar vapor de agua a la superficie interior de dicho recipiente e inmediatamente después exponer dicha superficie a vapores de clorosilano.

6º. Un procedimiento según se reivindica en el punto 5, caracterizado porque el clorosilano es un metil-clorosilano.

7º. Un procedimiento para fabricar recipientes de vaciado para preparaciones farmacéuticas líquidas de vehículo acuoso.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con

198114



los fines que se han especificado.

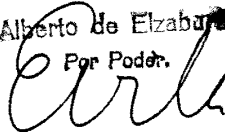
Esta Memoria consta de once hojas y la presente, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

29 JUL 1956

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.



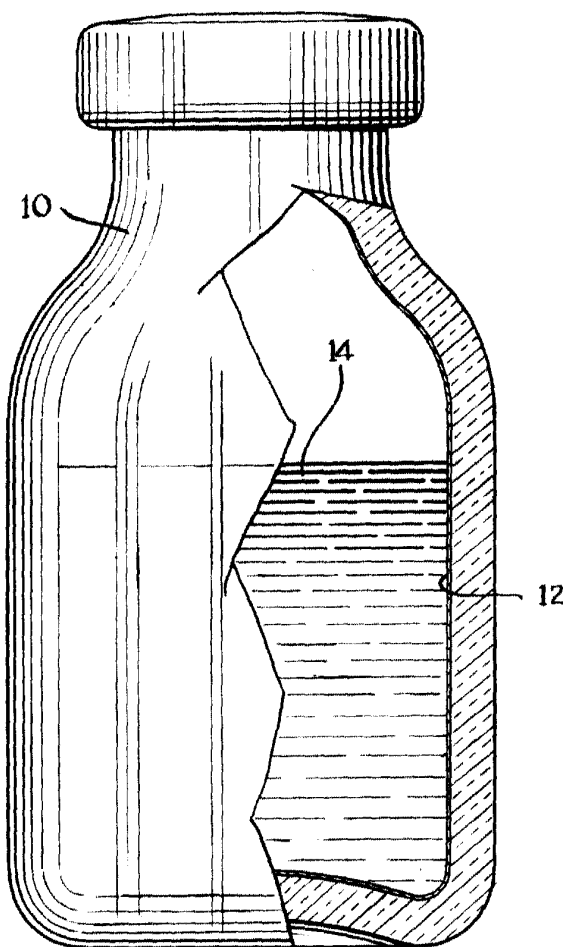
M/L/L.

1901



19952

198114



Paris
Attesté par le Ministère

Arta