

198616

PATENTE DE INVENCION

Le. A. 492.



MEMORIA DESCRIPTIVA **198616**

sobre:

"Procedimiento para la obtención de preparados secos
"fácilmente solubles de sustancias susceptibles de
"hincharse".

=====

SOLICITANTES: FARBENFABRIKEN BAYER, domiciliados en
 LEVERKUSEN-Bayerwerk, Alemania.

=====

Si se someten soluciones acuosas de sustancias sólidas al secado por congelación, con lo cual se denomina el proceso de eliminar el agua de la solución congelada mediante sublimación del hielo a presión reducida, se obtienen

5. dichas sustancias sólidas en forma de una armazón porosa que permite, por su propiedad de rápida humectación, una redisolución casi instantánea.

Pero, se ha observado que una armazón de tales sustancias con tendencia a hincharse con el disolvente y

10. a formar soluciones viscosas, carece del mencionado efecto.



- Por el contrario, una armazón de tales sustancias forma en el momento de unir las con el disolvente, grumos de mayor o menor tamaño que, o bien resultan indisolubles, o solo se disuelven muy lentamente. Hay que buscar la explicación de este fenómeno en el hecho de que las partículas de la armazón porosa formada durante el secado por congelación y que primero se ponen en contacto con el disolvente, pasan en el acto al estado de hinchamiento, quedando pegadas unas a otras, impidiendo así la humectación de las partículas de sustancia que se encuentran más allá de dicha capa pegada.
- 15.
- 20.

- Ahora bien; hemos descubierto que también las sustancias susceptibles de hincharse y pegarse pueden disolverse fácilmente después de su secado por congelación, adicionando a las soluciones de dichas sustancias materias solubles adecuadas en proporción conveniente y sometiendo dichas soluciones, en concentración correspondiente, al secado por congelación.
- 25.

- De esta manera, las partículas sueltas de las sustancias susceptibles de pegarse quedan durante el secado envueltas por una delgada capa de las materias adicionales y esta capa impide durante la redisolución de la armazón seca que se peguen las sustancias susceptibles de hincharse y facilita la penetración del disolvente a todas las partes de la armazón.
- 30.

- Pueden emplearse como materias adicionales, según el objeto a que se destinan los preparados, diferentes clases de azúcar, sales, ácido cítrico, urea u otras sustancias solubles de naturaleza orgánica o inorgánica, eventualmente también mezclas compuestas de dichas materias. Su cantidad ha de dosificarse de tal modo que se consiga el objeto deseado,
- 35.
- 40.



o sea impedir que se peguen las sustancias susceptibles de hincharse, durante la redisolución de la armazón que se forma en el secado por congelación. Según sea la naturaleza de las sustancias coloidales con tendencia a pegarse y que pueden ser de procedencia natural o sintética, así como según las propiedades de las materias adicionales utilizadas, la cantidad precisa a agregar será distinta; podrá averiguarse en cada caso, fácilmente por medio de ensayos previos correspondientes.

El procedimiento según la invención puede, entre otros, servir a los fines de obtener preparados secos de medicamentos que contienen sustancias susceptibles de hincharse y que deben ser disueltas inmediatamente antes de usarlas, por ejemplo, combinaciones compuestas de vitaminas u hormonas y pirrolidona polivinílica. En preparados para aplicación parenteral ha dado un resultado particularmente bueno el empleo de materias adicionales del tipo de azúcar, tales como azúcar de caña, glucosa o sorbita, porque dichas materias son perfectamente tolerables y muestran solamente una pequeña presión osmótica; por eso pueden, si así se desea, ser empleadas en cantidades relativamente grandes, sin que se presenten durante la redisolución de los preparados secos soluciones hipertónicas.

EJEMPLO 1.

A una solución acuosa de gelatina al 2½% se adiciona un 4% de azúcar de caña y se somete al secado por congelación. La masa residual seca, porosa y blanca se disuelve inmediata y completamente al adicionar agua.

EJEMPLO 2.

A una solución acuosa de gelatina al 2½% se adiciona un 5% de sal común y a continuación se seca mediante



secado por congelación. Queda una masa porosa, blanca, que se disuelve fácilmente en el agua.

75. Sometiendo una solución de gelatina al 2 $\frac{1}{2}$ % al secado por congelación sin adicionar las materias citadas en los ejemplos 1 y 2, se obtiene una masa seca, que, por haberse pegado, ni siquiera se disuelve por completo al cabo de varias horas.

EJEMPLO 3.

80. A una solución que contiene en 100 cm.cúb. la cantidad terapéuticamente necesaria de una substancia fisiológica activa, no estable en solución acuosa, - por ejemplo, 25.000 unidades internacionales de hormona del lóbulo anterior de la hipófisis -, y 2'5 grs. de pirrolidona polivinílica, se agregan 4'5 grs. de azúcar de caña; después de su disolución se llenan con la solución de un modo estéril sendas ampollas de 2'6 cm.cúb. cada una y se someten a secado por congelación. Después del secado se cierran las ampollas en condiciones de esterilidad. El preparado seco contenido en las ampollas da, después de adición de 1'3 cm.cúb. de agua esterilizada, al cabo de un minuto una solución clara,
85. viscosa, dispuesta para ser inyectada y que posee la plena eficacia del material inicial. Con un preparado seco, obtenido en condiciones por lo demás idénticas, agregando la misma cantidad de agua, pero sin la adición de azúcar, no se puede lograr, aún al cabo de media hora, solución alguna
90. clara.
- 95.

N O T A

100. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas



1951

- son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Alemania, con fecha 6 de julio de 1950, nº F 2050, acogién-
105. dose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de invención, por 20 años en España:
- "Procedimiento para la obtención de preparados secos fácilmente solubles de sustancias susceptibles de hincharse";
110. caracterizándose por lo siguiente:
- 1º.- Procedimiento para la obtención de preparados secos fácilmente solubles de sustancias susceptibles de hincharse, y con tendencia a pegarse, caracterizado porque
115. se agregan a soluciones de tales sustancias materias adecuadas solubles, tales como azúcar de caña, por ejemplo un cuatro por ciento, sal común, por ejemplo un cinco por ciento, u otras materias similares, fácilmente solubles, sometiendo dichas soluciones al sedado por congelación.
120. 2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque las soluciones a secar contienen, aparte de las sustancias susceptibles de hincharse y pegarse, otras sustancias terapéuticamente activas, tales como hormonas y sustancias análogas.
125. 3º.- Procedimiento para la obtención de preparados secos fácilmente solubles de sustancias susceptibles de hincharse; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 4 de julio de 1951
 FARBENFABRIKEN BAYER.
 P.P. de J. GOMEZ ACEBO, MODESTO