

201946



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS PARA OBTENER, EN EL MOMENTO DE LA INYECCION, SUSPENSIONES O EMULSIONES PARA USO TERAPEUTICO EN MEDICINA HUMANA Y VETERINARIA", a favor de Don **ALBERTO ROLI**, de nacionalidad italiana y la razón social española, DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A., domiciliada en Barcelona, Rda. de San Antonio, nº 60.

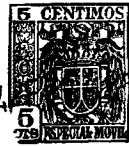
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Muchos medicamentos difícilmente solubles en el agua, se suelen administrar por vía parenteral, en suspensión o solución oleosa. Este modo de administración tiene el inconveniente de que el aceite se suele absorber mal por los tejidos, con la formación consiguiente de nudosidades, nódulos de fibrosis, oleomas e incluso abscesos, a la vez que, en ocasiones, pueden aparecer reacciones alérgicas.

10. La presente invención tiene por objeto preparar estos medicamentos, de modo que se puedan obtener en el momento de su empleo, suspensiones o emulsiones acuosas de dichos medicamentos, en forma suficientemente dispersa para ser inyectados subcutánea o intramuscularmente, mediante una jeringuilla.

201946



guilla y una aguja de calibre normal y corriente.

El procedimiento para alcanzar este objetivo consiste, según la presente invención, en que se preparan separadamente:

5. a).- Una solución del medicamento, en la cantidad lo más reducida posible, o en una cantidad relativamente pequeña, de un disolvente orgánico que sea miscible con el agua (líquido A).

10. b).- Una solución acuosa (o bien una pseudosolución) de una sustancia emulsionante tensio-activa (líquido B).

15. Las relaciones recíprocas en volumen entre líquido orgánico A y líquido acuoso B, deben, naturalmente, ser tales que, en el momento de su mezcla, el medicamento precipite; la presencia de la sustancia tensio-activa escogida oportunamente según la naturaleza del medicamento y del disolvente orgánico empleado, tiene por consecuencia que la precipitación se produzca en finas partículas que en ocasiones pueden ser microcristalinas, otras veces amorfas y otras formadas por minúsculas gotas oleosas que después de un
20. cierto tiempo, llegan a cristalizar. Estas partículas, siempre por efecto de la sustancia tensio-activa, no aumentan rápidamente y no se agregan para formar grandes acúmulos, sino que quedan suspendidas o dispersadas en el líquido, de
25. manera que la suspensión o dispersión que se obtiene de este modo, puede ser inyectada sin dificultad.

30. Naturalmente, los dos líquidos, es decir, la solución del medicamento en el disolvente orgánico A y el líquido acuoso emulsionante B, deben ser preparados estérilmente o haber sido convenientemente esterilizados en recipientes apropiados (ampollas inyectables, frasquitos, etc.), de modo que llevando a cabo la mezcla con las precauciones nece

201946



14

sarias (por ejemplo, sirviéndose de la misma jeringuilla que servirá para la inyección) la suspensión obtenida sea estéril y pueda ser inyectada directamente al enfermo.

Dicho procedimiento presenta notorias ventajas en relación al antiguo sistema de llenado de ampollas con suspensiones preparadas de antemano de medicamentos insolubles en el agua, a saber:

5.

a).- Es posible una dosificación más exacta de los medicamentos, porque se introducen en los inyectables en solución y no en estado de suspensión, de modo que, a iguales volúmenes de líquido, corresponden cantidades matemáticamente iguales de sustancia activa, cosa que no ocurre siempre cuando se trata de dosificar suspensiones.

10.

b).- Ambos líquidos pueden, si es preciso, ser esterilizados al calor, separadamente en los mismos recipientes inyectables como ampollas, frasquitos, etc., mientras que si se esterilizan suspensiones ya formadas, el diámetro y el tamaño de las partículas en suspensión, puede cambiar, ya sea por crecimiento o agregación de los cristales, ya sea - en el caso de sustancias de bajo punto de fusión- por fusión de dichos medicamentos con la consiguiente formación de gotas que por enfriamiento se solidifican en masas de mayores dimensiones.

15.

20.

c).- Eligiendo convenientemente de una parte el disolvente orgánico y, de otra, la sustancia tensio-activa (y los volúmenes respectivos), se pueden obtener suspensiones en las cuales el diámetro, el tamaño y el estado físico de las partículas son, en cada ocasión, las mejoras para la reabsorción más conveniente y la utilización más perfecta por parte del organismo humano o animal.

25.

30.

201946



14

- La presente invención puede ser aplicada a todos los medicamentos insolubles o difícilmente solubles en agua, por lo menos en los límites de pH compatibles con la administración parenteral y que, por el contrario, son suficientemente solubles en los disolventes orgánicos miscibles con el agua. A título de ejemplo, no limitativo, se pueden citar las sustancias siguientes, comprendidas en esta categoría de medicamentos, sin que las omisiones inevitables sean consideradas como exclusiones: el alcanfor natural o sintético, el timol, el guayacol, el gomenol, la creosota, el eucaliptol, el eugenol, el terpinol, los alcaloides o las bases alcaloides, la colessterina, las esterinas y los esteroides, en general, entre los cuales las hormonas sexuales y córtico-suprarenales, como la estrona, el estradiol, la testosterona, la corticosterona y la desoxicorticosterona, y sus ésteres y productos derivados, las hormonas sexuales artificiales, como los estrógenos de síntesis y los derivados de los ácidos doisyndólico y alenólico, las vitaminas liposolubles, como las provitaminas del grupo A, las vitaminas del grupo D, la vitamina E y sus ésteres, la vitamina K y, demás naftoquinonas de actividad antihemorrágica, las quinonas de actividad antibacteriana y otros productos de actividad bacteriostática, los anestésicos locales, como el hedonal, o metilpropil-carbinol-uretano, la hexalgina o metil-acetanilida, la origenina o fenil-semicarbacida, la butesina o paraaminobenzoato de butilo, la eucupina o isocamildihidro-cupreno, la cloretona o alcohol terciario triclorobutílico, ciertos antilúéticos como el benzoato de mercurio, etc. Asimismo, además de cada uno de estos medicamentos, pueden emplearse sus mezclas.

Como disolventes apropiados a dichos medicamentos

201946

14 FEB



pueden emplearse todos los disolventes orgánicos miscibles con el agua, que no estén dotados de una toxicidad particular y que sobre todo después de haber entrado en contacto con una cantidad conveniente de agua, sean bien tolerados por el or

5. ganismo. Se pueden citar, a título de ejemplo no limitativo, los alcoholes polioxhidrónicos como el etilen-glicol y el propilen-glicol, el glicerol, etc., los éteres oxidados como el dietilen-dióxido y el éter monoetilico del etilen-glicol, los ésteres como el lactato de etileno, los aminoalcoholes como la mono-, di- o tri-etanolamina. Asimismo, además de cada uno de dichos solventes, pueden emplearse mezclas de los mismos.

Como sustancias tensio-activas que den con el agua soluciones o soluciones coloidales, o pseudosoluciones, o emulsiones con un alto poder de dispersión, están comprendidas en los límites de la presente invención, todas aquellas que puedan ser toleradas perfectamente por los organismos animales a las concentraciones necesarias.

- 15.

Se pueden citar, a título de ejemplo no limitativo: los jabones, ya sean de metales alcalinos, como el oleato y el ricino-oleato de sodio o de amonio, o de alquil-amonio, o, en general, de bases orgánicas como los derivados análogos de ácidos grasos o de alcoholes sulfonados; además, los ácidos biliares y sus derivados hidrosolubles o emulsionables y sus sales de base, ya sea orgánica o inorgánica. Con el mismo objeto pueden utilizarse las soluciones coloidales y las pseudosoluciones o emulsiones de fosfátidos (lecitina, cefalina, esfingomielina, lisolecitina, cerebrósidos, galactolípidos, etc.), de colesteroína o de estearinas y esteroides en general y de sus derivados, como el ácido colesteno-sulfónico, de

20.

25.

30.

201946 14



agar-agar, de gelatina, de glicoles polietilénicos o éteres celulósicos. Asimismo, en vez de cada una de estas sustancias, pueden emplearse mezclas de ellas.

EJEMPLOS.

5. 1).- En una ampolla inyectable (a) de 3 cc. de capacidad, se introducen 0,020 de p-amino-benzoato de butilo (conocido también bajo los nombres de butesina, escuroformo, paraformo, etc.), disueltos en la cantidad de alcohol necesaria para obtener un volumen de poco más o menos de 0,4 cc. El
10. otro inyectable (B) se introducen 2 cc. de una mulsión al 1% en agua destilada de fosfátidos cerebrales.
- Los dos inyectables se cierran a la lámpara y se esterilizan a 100 grados (a vapor fluente) durante 30 minutos, después de lo cual, ambas ampollas, pueden conservarse
15. para la preparación extemporánea de la solución inyectable de p-amino-benzoato de butilo. Mezclando ambas soluciones (bastará aspirar con una jeringuilla el contenido de la ampolla B e introducirlo en la ampolla A), se obtiene una emulsión muy homogénea, lechosa, que pocos segundos después se
20. transforma en una suspensión de pequeños cristallitos, que adoptan la forma de agujas, como es posible comprobarlo al microscopio. Dicha suspensión puede inyectarse directamente (de preferencia con la misma jeringa que ha servido para llevar a cabo la mezcla de ambos líquidos), obteniendo de este
25. modo una anestesia local más completa y de mayor duración que la que se puede obtener con las soluciones oleosas ordinarias.
30. 2).- Se disuelven 200 gramos de alcanfor en alcohol de 95°, de modo que el volumen total de la solución sea de 800 cc. El líquido así obtenido se reparte en mil ampollas de 6 cc. de capacidad, de modo que en cada una de ellas se in

201946 14



5. producen 0,8 cc. de líquido. Estos inyectables, que cada uno de ellos contiene 0,2 gramos de alcanfor, se cierran a la lámpara y se esterilizan al autoclave. Por otra parte, se preparan 4 litros de una solución de ricino-oleato de sodio al 1,5% y pH 7,4, siguiendo, por ejemplo, las normas semejantes a las expuestas por Picon (Jour. Pharm. et Chim., 12, 481, 1930) y se llenan 1.000 inyectables de 4 cc., cada uno de los cuales se cierra al soplete y se esterilizan.

10. Mezolando ambos líquidos, por ejemplo, tomando con una jeringa el contenido de una ampolla de ricino-oleato de sodio e inyectándolo en la ampolla conteniendo la solución alcohólica de alcanfor, se obtiene una suspensión formada por finos cristales de alcanfor, que podrá ser inyectada directamente. El alcanfor administrado de este modo ejerce una acción cardiotónica más rápida que cuando se administra en solución oleosa y no da lugar a los inconvenientes que en esta última forma de administración son imputables a la lenta y difícil absorción del aceite por parte del organismo.

15. 3) Cien gramos de propionato de testosterona se disuelven en alcohol de 95°, de modo que el volumen total de la solución sea de 800 cc. La solución así obtenida se reparte uniformemente en ampollas de 6 cc. de capacidad, de manera que cada una de ellas contenga 0,8 cc., que corresponden a 100 miligramos de propionato de testosterona; las ampollas se cierran a la lámpara y se esterilizan al autoclave. Por otra parte, se preparan inyectables conteniendo cada uno 4 cc. de un líquido obtenido mezclando 3 partes en volumen de una solución de ricino-oleato de sodio al 1,5 % a pH 7,4 (ver ejemplo nº 2) y una parte en volumen de emulsión al 1% de fosfátidos cerebrales. También estos inyectables se cie-

20.

25.

30.

201946



rran a la lámpara y se esterilizan, ya sea por tindalización, ya mediante el autoclave. En el momento de la mezcla de los dos líquidos, el propiano de testosterona se separa del líquido en forma de finísimas gotas oleosas que cristalizan casi inmediatamente en forma de cristales muy finos, que no obstruyen de ninguna manera las agujas de inyección de calibre mediano. El efecto de estas inyecciones sobre la próstata y las vesículas seminales de ratas machos castradas), es poco más o menos 4 veces superior al de iguales dosis de propionato de testosterona administrado en solución oleosa y de una duración muy superior.

5.
10.
15.
20.
25.

4) Diez gramos de 3,4-(4,4-dioxi-difenil-hexano (conocido también bajo el nombre de hexoestrol) se disuelven en 300 cc. del éter monoetílico del etilenglicol. El líquido se reparte en inyectables de 3 cc. de capacidad, dosificándolo de manera que, en cada ampolla, se encuentran 10 miligramos de estrógeno sintético. Por otra parte, se prepara una solución al 1,5 % de estearato de tri-etanolamina y se reparte en ampollas conteniendo 2 cc. cada una de esta solución. Se cierran todos los inyectables a la lámpara y se esterilizan al autoclave. Mezclando al contenido de 2 ampollas distintas, el hexoestrol, precipita en forma de gotas muy pequeñas, que cristalizan lentamente y la suspensión puede inyectarse sin dificultad alguna. En relación a las soluciones oleosas, esta preparación es de una acción mucho más prolongada.

30.

5) En un inyectable de 4 cc. (ampolla A), se introducen 50 miligramos de colessterina y 100 miligramos de guaya col disueltos en 0,450 cc. de dietilen-dióxido (dioxano). En otro inyectable (ampolla B) se introducen 2,5 cc. de solución de dehidrocolato de sodio al 1% y pH de 8,5. Ambas ampollas se



201946

suel dan a la lámpara y se esterilizan al autoclave. Mezclando con el líquido B el contenido de la ampolla A, la colesteroína precipita en forma de pequeños cristales, mientras que el guayacol permanece disuelto en la solución acuosa de dioxano. La mezcla puede ser inyectada sin dificultad.

5.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse, empleando los medios, temperaturas y proporciones más adecuadas a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

10.

N O T A

Descrito el objeto de la invención, lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

15.

1ª.- Procedimiento para la preparación de productos farmacéuticos, para obtener, en el momento de la inyección, suspensiones o emulsiones para uso terapéutico en medicina humana y veterinaria, caracterizado por comprender el propio nato de testosterona, progesterona, benzoato de estradiol y acetato de desoxicorticosterona, y por disponer estos productos respectivos en solución alcohólica vecina a la de saturación, acompañada, en recipiente aparte, de una pseudo-solución de lípidos cerebrales al 1%, en cantidad 10 veces mayor que la del alcohol antes citado, a los fines de que,

20.

25.



201946

en el momento de su mezcla, el medicamento activo precipite en forma de pequeñas gotitas oleosas, que después de cierto tiempo, llegan a cristalizar, sin aumentar de volumen ni producir agregación, sino una franca dispersión, de modo que pueda ser inyectado sin dificultad.

5.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que la solución de la substancia medicamentosa, se introduce en una ampolla inyectable (Ampolla A), de capacidad suficiente para contener la mezcla de los dos inyectables, o sea, de la substancia medicamentosa y el líquido de precipitación, el cual va contenido en otro inyectable (ampolla B); ambas ampollas se cierran herméticamente y se esterilizan por separado, de manera que, en el momento del empleo, pueda aspirarse el contenido de la ampolla B y mezclarlo con el de la ampolla A, en esta última, dando lugar, de este modo, a la mezcla y a la precipitación y dispersión del medicamento, pudiendo, acto seguido, proceder a su aspiración en una jeringuilla para ser inyectado al enfermo.

10.

15.

3ª.- Procedimiento según la anterior reivindicación, caracterizado porque los líquidos se preparan estériles y estérilmente, se introducen en las ampollas, no necesitando de este modo ninguna ulterior esterilización después de haber cerrado las ampollas a la lámpara.

20.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque los líquidos, en vez de estar distribuidos en ampollas inyectables, se introducen en pequeños frascos, botellas u otros recipientes apropiados.

25.

5ª.- Procedimiento según la anterior reivindicación, caracterizado porque uno o ambos líquidos A y B, pueden pre-

30.

201946

14 F



pararse de tal modo que su mezcla pueda llevarse a cabo a una temperatura diferente de la del medio ambiente.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca

racterizado en que, de ésta forma, se pueden preparar, para

5. ser inyectados, todos los medicamentos insolubles o difícilmente solubles (por lo menos dentro de los límites de pH compatibles con la administración parenteral) y que son suficientemente solubles en los disolventes orgánicos miscibles con

el agua, como el alcanfor, ya sea natural, ya sintético, el

10. mentol, el timol, el gomenol, el guayacol, la creosota, el eucaliptol, el eugenol, el terpinol, varios alcaloides o bases alcaloideas, la colessterina, las esterinas y los esteroides en general, entre los cuales hay las hormonas sexuales y las corticosuprarrenales, como la estrona, el estradiol, la testosterona, la corticosterona, la desoxicorticosterona y sus ésteres y productos derivados, las hormonas sexuales artificiales comprendidas, los estrógenos sintéticos y los derivados de los ácidos doisinólico y alenólico, todas

las vitaminas liposolubles, como las vitaminas y provitaminas del grupo A, la vitamina K y las naftoquinonas de acción antihemorrágica, las quinonas de actividad antibacteriana y otros productos bacteriostáticos, los anestésicos, como el hedonal o metil-propil-carbinol, la haxalgina o metilacetanilida, la criogenina o fenil-semicarbacida, la butesina o p-aminobenzoato de butilo, la eucupina o isamil-dihidro-

15. cupreina, ciertos antiluéticos como el benzoato de mercurio, etc.

20. etc.

25. etc.

30. etc.

7ª.- Procedimiento según la anterior reivindicación,

caracterizado por preparar para la inyección bajo forma de

suspensión acuosa, no solamente cada medicamento por separa

201946



do, siñó también mezclas de dichos medicamentos.

5. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque los medicamentos a los que hace referencia o su mezcla, pueden ser disueltos en todos los disolventes orgánicos miscibles con agua que no presenten una toxicidad particular y que, sobre todo, después de mezclados con el agua, sean bien tolerados por el organismo, por ejemplo, los alcoholes mono- y poli-oxhidríflicos, como el alcohol etilico y los glicoles etilénico y propilénico, el glicerol y sus ésteres, los esteróxidos, como el dietilen-dióxido y el éter monoetilico del etilen-glicol, los ésteres como el lactato, los amino-alcoholes como la mono-, y la di- y la tri-etanolamina y los alcoholes halogenados, como el alcohol triclorobutílico terciario.
10. 9ª.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque, en vez de un solo disolvente, pueden emplearse sus mezclas.
15. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, como medio de precipitación y, al propio tiempo, de dispersión, se emplean soluciones, soluciones coloidales, pseudosoluciones o emulsiones acuosas, conteniendo sustancias tensio-activas, adecuadas para mantener los medicamentos en estado de dispersión en el líquido acuoso, como los jabones, ya sea de metales alcalinos o de amonio o alquil amonio, o de bases orgánicas en general y también los derivados análogos de alcoholes sulfonados, los ácidos biliares y sus derivados hidrosolubles o emulsionables, sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, las soluciones coloidales y las pseudosoluciones o emulsiones de fosfátidos, como lecitina, cefalina, esfingomielina, lisolecitina, cerebrósidos,
- 20.
- 25.
- 30.

201946 14



galactolípidos, colessterina o esterinas y esteroides en general, o sus derivados como el ácido colestemon-sulfónico, o bien de agar-agar, gelatina, o de glicoles polietilénicos u otros éteres celulósicos.

5. 11ª.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque, en vez de una substancia tensio-activa, puede emplearse una mezcla de varias de ellas.

10. 12ª.- Procedimiento para la preparación de productos farmacéuticos, para obtener, en el momento de la inyección, suspensiones o emulsiones para uso terapéutico en medicina humana y veterinaria.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de trece hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15. Madrid, a 13 de febrero de 1952.

ALBERTO ERCOLI
DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A.

p.a.

JAIMESERN