

271.034

271034

-1-



1957

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INTRODUCCION

por DIEZ años en España, por PROCEDIMIENTO PARA LA

PREPARACION Y OBTENCION DE UN PRODUCTO FARMACEUTICO

DE FORMA ESTRATIFICADA.

a favor de

ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY

domiciliado en Chicago, Illinois, EE.UU.

Basada en la Patente argentina n° 108.180 de 18 de julio de 1957.-

///MC///



271034

5 El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de composiciones de materia, y mas particularmente la preparación de productos farmacéuticos estratiformes que pueden obtenerse como un paquete conteniendo una pluralidad de estratos de materia seca en relación apilada.

10 Un objeto del presente invento es la preparación de un producto seco incluyendo capas de materia en relación de apilamiento en las cuales por lo menos una de dichas capas incluye una substancia diferente de la contenida en otra de tales capas. Otro objeto de la elaboración de un paquete consistiendo de un envase conteniendo por lo menos dos estratos de materia liofílica, en los cuales por lo menos uno de dichos estratos incluye una substancia distinta de la contenida en otro de dichos estratos. Un objeto especial es un procedimiento para preparar un paquete farmacéutico consistente de un envase conteniendo por lo menos 15 dos estratos de materia liofílica en los cuales cada uno de dichos estratos incluye un factor fisiológico y en los que la composición de por lo menos uno de tales estratos difiere de la de otro de los mismos. Otros objetos y ventajas de esta invención se harán aparentes durante el desarrollo de la presente memoria descriptiva.

20 Un aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para elaborar un paquete estratiforme consistente de un envase conteniendo por lo menos dos estratos de materia seca, en los cuales por lo menos uno de dichos estratos incluye una substancia diferente a la incluida en otro de los mismos. Las substancias incluidas en estos estratos pueden 25 diferir cualitativamente, por ejemplo, cromáticamente, biológicamente, químicamente, etc. Los estratos pueden estar en relación de apilamiento, pudiendo constituir un tapón liofílico o un polvo pulverulento. Cuando se emplea un envase transparente para este fin, los estratos de materia liofílica pueden diferir visualmente, por distinción cromática 30 a fin de producir un contraste de color entre capas de materia, resultando en un paquete especialmente adecuado para fines de exhibición comer-



cial. Sin embargo, las ventajas que brinda el invento pueden lograrse empleando cualquier receptáculo.

Este paquete estratiforme obtenido mediante el procedimiento de esta invención, puede adaptarse al envase de productos químicos y farmacéuticos. Cuando se trata de combinar una pluralidad de sustancias lábiles para constituir una unidad, la susceptibilidad a la degradación o descomposición de tales sustancias por acción mutua, y la inestabilidad de las mismas bajo condiciones febriles comunes, representan factores contra los cuales deben adoptarse ciertas medidas de precaución. El empaquetado de una composición, incluyendo sustancias incompatibles, puede resultar en el deterioro de tal composición durante el procedimiento y subsiguiente almacenamiento. Según la invención, se ha ideado un embalaje en el cual una pluralidad de sustancias puede combinarse íntegramente y ser almacenada durante mucho tiempo sin deteriorarse. Tal paquete puede consistir de un envase conteniendo una pluralidad de estratos de materia seca, en los cuales cada uno de los estratos incluye una sustancia lábil y donde por lo menos uno de los estratos incluye una sustancia diferente a la de los demás estratos. Cuando tal paquete contiene una pluralidad de factores fisiológicos, es decir, sustancias de utilidad biológica, se logra una aplicación especialmente ventajosa del invento. Por ejemplo, en la preparación de un paquete farmacéutico, una pluralidad de agentes medicinales puede formarse para constituir una unidad terapéutica, al incluir cada uno de tales agentes en un estrato recibido en un envase en relación liofílica apilada. Por ejemplo, puede obtenerse un paquete farmacéutico anti-anémico, incluyendo en un envase capas individuales de vitamina B₁₂, un concentrado de hígado anti-anémico y ácido fólico en estado liofílico. Así, los tres factores lábiles anti-anémicos, pueden disponerse en un envase de manera, impedir su acción mutua y su deterioro durante el almacenamiento. También, en un envase pueden colocarse estratos que incluyan una sustancia de adrenocorticotropina y vitamina B₁₂, en es-



1034

tado liofílico, a fin de lograr un producto que constituya un paquete de adrenocorticotropina estable, de acentuada eficacia terapéutica.

Este producto estratiforme puede prepararse de acuerdo con la invención formando una pluralidad de capas de materia separadamente congelada y en realción de apilamiento. Los estratos congelados pueden deshidratarse para obtener una composición de capa múltiple en forma seca. Un procedimiento para obtener un paquete estratiforme, según el presente invento, implica el llenado de un receptáculo con una composición líquida y la congelación de dicho líquido. Luego, puede introducirse líquido adicional en el receptáculo, congelándolo para producir una segunda capa en el mismo. De manera similar se obtienen capas adicionales de materia congelada. Los estratos congelados en el receptáculo pueden deshidratarse por sublimación, Un producto especialmente deseable se obtiene cuando la sublimación de estos estratos se obtiene por liofilización y evaporación. Por ejemplo, una solución acuosa de vitamina B₁₂ puede introducirse en un envase adecuado y congelarse allí. La congelación del líquido en el envase puede obtenerse colocando el mismo en una congeladora por un tiempo lo suficientemente largo para convertir el líquido al estado sólido. Alternativamente, el envase puede sumergirse en un baño de hielo seco y alcohol o acetona a fin de congelar el líquido en forma de capa. Puede introducirse entonces en el receptáculo, que ya contiene una capa congelada de vitamina B₁₂, una solución acuosa de ácido fólico. Dicha solución de ácido fólico puede entonces congelarse para formar una capa superpuesta sobre el estrato de vitamina B₁₂. Luego, puede introducirse una solución de concentrado de hígado anti-anémico en forma similar, congelándolo para producir la tercera capa. Seguidamente, el receptáculo puede someterse a liofilización para deshidratar las capas de sustancias anti-anémicas. El paquete resultante consiste de tres estratos, cada uno de los cuales difiere en color y composición cromática que puede observarse visualmente empleando un envase transparen-

5

10

15

20

25

30



27.034

5 te. La vitamina B₁₂ posee un color rosado natural, mientras que el ácido fólico presenta color amarillo y el odor del concentrado de hígado puede ser castaño. Por consiguiente, las tres capas de materia pueden distinguirse en el envase como una capa de color castaño super
10 puesto sobre un estrato de color amarillo y un estrato rosado subyacente. Con la solución acuosa de factor fisiológico pueden combinarse otras sustancias que se incluyen en el estrato contenido en el receptáculo. Por ejemplo, en tal solución puede incluirse gelatina para dar cuerpo a los estratos o para acentuar la actividad terapéutica del factor fisiológico que contienen. También pueden incluirse tinturas artificiales, como son tinturas vegetales, para producir la diferencia cromática visual en el receptáculo. Además, los diversos estratos en el envase pueden separarse por estratos de materia inerte, y este también puede colocarse artificialmente para hacer resaltar el contraste visual de los colores entre los diferentes estratos.

15 Un ejemplo de este método de preparar un empaquetado farmacéutico, es la introducción, en un frasco farmacéutico esterilizado de 1 cc de capacidad, de 0,3 cc de una solución estéril consistente de 20 mgs. de vitamina B₁₂ en gelatina acuosa. Un frasco llenado se mantuvo en una congeladora a una temperatura de -60°C, hasta congelar el líquido. Se introdujo luego en el frasco contenedor de la capa congelada de vitamina B₁₂, 0,3 cc de concentrado de hígado parenteral, en una solución diluida acuosa de gelatina, incluyendo 6 mg de potencia de vitamina B₁₂. La concentración de concentrado de hígado contenido en esta solución de gelatina, fué de 6 mgs. El frasco llenado nuevamente se puso en una congeladora a una temperatura de -60°C, hasta congelar el contenido, Al frasco conteniendo los estratos congelados de vitamina B₁₂ y concentrado de hígado, se introdujo luego 0,3 cc de una solución diluida de gelatina conteniendo 7,5 mgs. de ácido fólico. Nuevamente el frasco llenado se colocó en la congeladora a una temperatura de -60°C, hasta congelar su contenido, El frasco, contien



271034

do la materia congelada, se introdujo en un aparato liofilizador y se secó hasta que el contenido de humedad de la misma quedó reducido a menos de 5%. El frasco resultante, conteniendo el tapón seco, demostró tener buena demarcación entre los estratos individuales de vitamina B₁₂, concentrado de hígado y ácido fólico. Tal demarcación pudo verificarse por el contraste cromático entre los estratos.

Cuando se aumenta el volumen de líquido introducido en el envase, también se aumentará la profundidad del tapón producido en la deshidratación. Las operaciones de llenado y liofilizado pueden efectuarse bajo condiciones asépticas para producir un paquete farmacéutico estéril, adecuado para administración parenteral. El producto liofilizado obtenido por tal procedimiento, puede reconstituirse con un vehículo líquido para producir una composición adecuada para fines médicos.

Si bien, en la presente memoria, esta invención ha sido ejemplificada mediante varias formas de ejecución y detalles específicos expuestos para fines ilustrativos, aquellos versados en el arte comprenderán que el invento es susceptible de llevarse a la práctica en otras formas de ejecución y que dichos detalles pueden variar extensamente sin por ello apartarse del concepto básico y la naturaleza esencial de la invención.

N O T A .

En resumen; La Patente de Introducción que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación y obtención de un producto farmacéutico de forma estratificada, que comprende estratificar una composición de materia líquida, congelar dicha composición, superponer luego sobre la composición congelada materia líquida adicional, y congelar la segunda capa de líquido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que los estratos congelados resultantes están deshidratados.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracte-

2700



rizado porque dicha operación se lleva a cabo en un envase que se utiliza para empaquetar el producto.

5 4^a.- Procedimiento para la preparación y obtención de un producto farmacéutico de forma estratificada que comprende estratificar una composición de materia líquida, congelar dicha composición, superponer sobre la materia congelada una composición líquida que consista esencialmente de una sustancia diferente a la incluida en el estrato congelado, congelar luego dicha composición líquida, y deshidratar los estratos congelados resultantes.

10 5^a.- Procedimiento para la preparación y obtención de un producto farmacéutico de forma estratificada que contenga al menos dos estratos de materia seca que comprende las operaciones de cargar dentro de un envase una composición líquida que consiste esencialmente de al menos un factor fisiológico, congelar dicha composición líquida para formar un estrato de la misma, cargar dentro de dicho envase una 15 composición líquida que consista esencialmente de un factor fisiológico diferente del incluido en dicho estrato, congelar entonces dicha composición líquida para formar otro estrato en dicho envase, y deshidratar los estratos resultantes.

20 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5 caracterizado porque el envase es transparente y porque los estratos adyacentes difieren cromáticamente.

25 7^a.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION Y OBTENCION DE UN PRODUCTO FARMACEUTICO DE FORMA ESTRATIFICADA".

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria que consta de siete páginas escritas a máquina.

Madrid, 9 de octubre de 1961

ALFONSO UNGRIA