

196 ENE 1963

P-23.424

Docket Nº.46.622-9



280660

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

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

formulada el 10 de Septiembre de 1962 con el Nº.280.660

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ETHAN ALLAN BROWN, de nacionalidad norteamericana, residente en 75 Bay State Road, Boston, Massachusetts, Estados Unidos de América, por:

" MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES INYECTABLES."

---

Este invento se refiere a un método para la preparación de drogas para inyectar con una jeringa hipodérmica.

5 Más particularmente, se deposita una droga activa sobre micropartículas de una sustancia absorbente, se encapsulan las micropartículas en un material apropiado, y posteriormente se suspenden en un aceite o se emulsifican para inyección.

10 Las nuevas sustancias inyectables del presente invento son especialmente apropiadas para la administra--

280660



ción de drogas que pueden ocasionar reacciones adversas y graves en el paciente.

5 Por las técnicas seguidas anteriormente, se sabe inyectar una droga activa suspendida en un medio acotoso o emulsificada en agua u otro vehiculo apropiado, --- constituyendo la droga activa la fase dispersada. Después de la inyección, tales sustancias se difunden más lentamente en el sistema del paciente, disminuyendo las reacciones adversas, graves que pueden ocurrir cuando se inyecta directamente el producto activo. Sin embargo, para ciertas 10 drogas, tales como extractos de polen administrados a enfermos de la fiebre del heno, las inyecciones de extractos emulsificados ocasionan todavía reacciones graves y en --- ocasiones fatales. De acuerdo con ésto, un objeto del presente invento es proporcionar sustancias inyectables que 15 difunden lentamente el ingrediente activo en el sistema --- del paciente.

Otro objeto de este invento es proporcionar una sustancia inyectable que comprende micropartículas de almidón u sustancias análogas, como vehiculos para una droga 20 activa que se revisten con una delgada capa protectora y luego se suspenden o se emulsifican en un vehiculo sustancialmente inactivo.

Otro objeto del presente invento es proporcionar un método mejorado de preparación de una droga activa para 25 administrar por inyección.

Resultarán más evidentes éstos y otros objetos del presente invento por las descripciones detalladas siguientes, recalándose en particular el ejemplo ilustrativo. 30

280660



En resumen, de acuerdo con el presente invento, se deposita una droga activa sobre una sustancia apropiada, tal como microgránulos de almidón o un material similar, el cual absorberá o adsorberá completamente la droga.

5 Después de esto, se encapsulan las micropartículas en un material apropiado, tal como metilcelulosa, y se suspenden o emulsionan en un vehiculo inactivo, tal como aceite mineral o una solución salina. Es evidente que, las partículas encapsuladas deben ser de diámetro suficientemente pequeño para pasar a través de una aguja hipodérmica. Por consiguiente, de acuerdo con el presente invento, desde dentro hacia fuera, hay absorbida o adsorbida, droga activa sobre los gránulos de almidón, la sustancia encapsulante y el vehiculo. La suspensión o emulsión de micropartículas encapsuladas después de inyección al paciente, difunde lentamente en las células de los tejidos, disminuyendo el shock de la droga en el sistema del paciente. --- Empleando la sustancia inyectable presente, pueden administrarse con inmediata seguridad, drogas que tengan efectos secundarios indeseables sobre un paciente o bien cantidades grandes de la droga. La lenta difusión de la droga --- conduce a efectos protectores más duraderos. Para los fines de esta Memoria descriptiva "adsorción" y "absorción" se utilizan indistintamente, ya que ambos fenómenos suceden probablemente en menor o mayor extensión, dependiendo de los gránulos particulares y de la droga activa que se empleen.

10

15

20

25

Las drogas que pueden administrarse de acuerdo con el presente invento incluyen cualquier material activo que exista o que es capaz de ser colocado en forma líquida.

30

280660



para la depositación sobre las micropartículas del vehicu-  
lo granular. Aunque el invento puede emplearse con cual-  
quier droga, el beneficio completo de este invento se ob-  
tiene cuando se emplean drogas que pueden tener efectos --  
5 secundarios sobre el paciente, si se administran directa-  
mente. El invento, por consiguiente, es particularmente --  
aplicable para administrar antígenos, agentes anti-alergi-  
cos, toxinas y análogos, incluyendo extractos de polen pa-  
ra enfermos de fiebre del heno que pueee causar reacción --  
10 grave o incluso fatal. Es evidente que las drogas que no --  
afectan a un paciente de una manera particularmente adver-  
sa pueden tratarse y administrarse por el método del pre-  
sente invento, particularmente cuando sea conveniente admi-  
nistrar una droga relativamente no tóxica en dosis relati-  
15 vamente grandes por una sola inyección. Por medio del pre-  
sente invento, la droga se difunde lentamente, proporcio-  
nando protección durante periodos de tiempo relativamente  
largos.

Los vehiculos inmediatos para la droga activa --  
20 son, preferiblemente, gránulos de almidón de cualquier ori-  
gen y más específicamente almidones o féculas perparados --  
de una sustancia madre tal como maiz o patatas. Estos mate-  
riales pueden prepararse asepticamente de una forma conve-  
niente siendo los granos de un tamaño constante, dentro de  
25 límites de diámetro satisfactorios, para permitir su paso  
a través de una aguja hipodérmica. El extracto activo se --  
adiciona al almidón seco para la adsorción, Esta puede rea-  
lizarse a temperatura ambiente y presión atmosférica, o --  
puede ser conveniente realizar la adsorción bajo una peque-  
30 ña presión o incluso un vacío parcial. Los gránulos absor-

280660



ben o adsorben completamente la droga o el extracto. La proporción de sustancias activas adsorbidas sobre las partículas de almidón variará dentro de límites considerables y estará normalmente determinada por la capacidad adsortiva de las micropartículas para el agente particular adsorbido. Así, pues, la cantidad de micropartículas administradas para cualquier inyección dependerá, en gran parte, de la cantidad de agente adsorbido sobre ellas. - Además de almidón, puede usarse cualquier sustancia que pueda prepararse asépticamente; que sea capaz de adsorber o absorber la droga o el extracto, y que pueda ser asimilada por el sistema del paciente sin que pueda dar lugar a resultados nocivos. Así, por ejemplo, entre otras sustancias apropiadas, figuran partículas molidas de aminoácidos secos, o incluso ácido nucleico, así como otras muchas sustancias capaces de adsorber el extracto o vacuna. Aparte de que es necesario que las partículas, que actúan como vehiculos para la droga activa, sean de diámetro suficientemente pequeño para que permitan su paso a través de una aguja hipodérmica, el tamaño de las partículas no es particularmente crítico. Sin embargo, se ha encontrado que, -- cuanto mayor es la partícula menos estable es la suspensión o la emulsión formada, y en consecuencia cuanto menor es la partícula más estable es la suspensión, así como con más seguridad se administrará la droga. Por consiguiente, se prefieren partículas que tengan diámetros dentro de los valores de aproximadamente, 1,5 a, aproximadamente, 35 milimicrones.

Las sustancias empleadas para el encapsulado de micropartículas que soportan la droga activa incluyen ma-

280660



5 teriales de encapsulado comunes tales como celulosa, es-  
pecialmente metilcelulosa, y polímeros sintéticos. Unica  
mente es necesario que el material empleado para recubrir  
las partículas sea capaz de ser asimilado por el sistema  
del paciente sin causar efectos nocivos. Se ha encontrado  
que pueden utilizarse polímeros de peso molecular bajo de  
polietileno, polipropileno, metacrilato de metilo, metacri-  
lato, etc. Sin embargo, las celulosas que incluyen metilce-  
lulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa y semejantes, --  
10 son particularmente convenientes, ya que pueden depositar-  
se como pliculas continuas, extremadamente delgadas.

15 El método de revestimiento de las sustancias no  
es tampoco particularmente crítico, pudiendo emplearse los  
métodos comunmente conocidos en la especialidad. Un método  
preferido es suspender las partículas individuales en una  
columna de aire y rociar una sustancia de encapsulado líqui-  
da sobre las partículas. Las partículas, por estar suspen-  
didas en el aire y en constante movimiento, no se aglomera-  
rán indebidamente y se recubrirán por igual con la sustan-  
cia de encpasulado. Otro métado es rociar las partículas --  
20 individuales con un material adhesivo apropiado y recubrir  
después las micropartículas con un polvo seco finamente di-  
vidido mediante un lecho fluido en movimiento. En las pa-  
tentes americanas números 2.986.475, 2.768.095, y 2.799.241  
25 se describen métodos y aparatos apropiados para utilizar  
con el presente invento.

30 El vehiculo para las partículas encapsuladas in-  
cluye aceite mineral, soluciones salinas y semejantes. Las  
partículas encapsuladas pueden inyectarse directamente co-  
mo una suspensión en aceite o una solución salina fisioló-

280660



giosa y aceite. Alternativamente, y preferiblemente, las partículas suspendidas en aceite se emulsifican con agua y se inyectan. Bajo las circunstancias usuales, el agua constituirá la fase continua, formando el aceite y las -  
5 partículas la fase dispersada. En los casos en que se de see inyectar una cantidad relativamente grande del produc to activo, puede ser conveniente, empleando los agentes de emulsificación apropiados, tales como Tween 20, un monolaurato polioxietileno sorbitano o Span 20, un monolau-  
10 rato de sorbitano, formar una emulsión con agua, constitu yendo la fase dispersada y conteniendo el aceite o solución fisiologica las partículas suspendidas en la fase continua. Alternativamente, el vehiculo para las partículas encapsu-  
15 ladas suspendidas o no en el aceite, puede ser una sustan- cia secundariamente activa o un anti-suero. Así, el ingre- diente activo se adsorberá o se absorberá sobre las partí- culas de almidón para difusión lenta y el vehiculo se asi- milará por el sistema del paciente. Más específicamente,-  
20 puede ser adsorbido un extracto de polen sobre las partícu las de almidón encapsuladas en metilcelulosa, y las micro- partículas suspendidas en un agente antihistamínico. Esta suspensión puede ser inyectada directamente o después de ser emulsificada con agua para formar una emulsión "agua fuera". Después de inyección, el agente anti-histaminico  
25 será asimilado por el sistema del paciente directamente, - difundiendose unicamente despacio el material activo adsor bido sobre el almidón.

Habiendo descrito el invento en términos genera- les se presenta la siguiente realización para demostrar más  
30 particularmente la esencia del invento. Sin embargo, el in-

280660



vento no queda limitado por ésto.

5 Se colocaron 10 mg. de gránulos de almidón de maiz con un tamaño de partícula del orden de 10-20 milimicrones, en un recipiente con 5 ml. de extracto de polen. El extracto de polen es completamente absorbido -- por el almidón. Después de ésto, las partículas se suspenden en una columna de aire en una cámara de revestimiento apropiada y se mantiene en movimiento constante. Durante la agitación, las partículas se rocían con una  
10 solución líquida de metilcelulosa. Después de ser recubiertas, se corta la presión de aire y las partículas -- encapsuladas se retiran de la cámara de recubrimiento.--

15 Las partículas recubiertas se suspenden en 25 ml. de aceite mineral y se emulsifican con 40 ml. de -- agua empleando 1 gr. de Tween 20, agente de emulsificación. La emulsificación se realiza mediante una rápida agitación. La emulsión resultante está lista para inyección.

20 El método presente de preparación de inyecciones puede emplearse con cualquier toxoide, antígenos, agentes antialérgicos, hormonas, naturales y sintéticas, y productos terapéuticos. La realización ilustrativa se ha expuesto con fines ilustrativos pero no limitativos del invento. Son posibles todavía otras realizaciones sin apartarse de  
25 la esencia del invento aquí descrito.

30 La presenta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América con el número 150,899, del 8 de Noviembre de 1961, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.



280660

NOTA

5 Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

10 1ª. - Mejoras introducidas en la preparación de composiciones inyectables, caracterizadas porque las mismas comprenden: una suspensión en aceite de micropartículas, finamente divididas, que tienen una droga activa - adsorbida sobre ellas y encapsuladas en una sustancia formadora de película, siendo capaces dicha sustancia formadora de película y dichas semipartículas de ser asimiladas por un ser viviente sin efectos dañinos.

15 2ª. - Mejoras según el punto 1ª., según las cuales las micropartículas consisten en almidón.

3ª. - Mejoras según el punto 2ª., según las cuales las micropartículas tienen un tamaño medio de 1,5 a 35 milimicras, aproximadamente.

20 4ª. - Mejoras según el punto 1ª., según las cuales la suspensión en aceite de las micropartículas es emulsificada en un medio acuoso.

25 5ª. - Mejoras introducidas en la preparación de composiciones inyectables, caracterizadas porque las mismas consisten en una suspensión en aceite de micropartículas de almidón que tienen un tamaño medio de partículas dentro de la gama de unos 1,5 a unos 35 milimicrones que llevan adsorbidos un extracto de polen sobre ellas y encapsuladas en una sustancia adecuada formadora de película.

30

280660



903

6<sup>a</sup>. - Mejoras según el punto 5<sup>a</sup>., según las cuales la suspensión es emulsificada en un medio acuoso.

7<sup>a</sup>. - Mejoras según el punto 5<sup>a</sup>., según las cuales la sustancia encapsuladora es metil-celulosa.

5 8<sup>a</sup>. - Mejoras según el punto 5<sup>a</sup>., según las cuales la suspensión oleosa es emulsificada con una solución acuosa de un agente antihistamínico.

10 9<sup>a</sup>. - Mejoras introducidas en la preparación de suspensiones fisiológicas, asepticamente estables, para inyección, que comprenden micropartículas de una sustancia adecuada, con un agente elegido del grupo consistente en toxoides, antígenos, agentes antialérgicos, hormonas naturales y sintéticas y productos terapéuticos absorbidos sobre ellas, estando dichas micropartículas encapsuladas en una sustancia formadora de película, siendo tanto las micropartículas como la sustancia formadora de película capaces de ser asimiladas sin efectos nocivos por un ser vivo.

15 10<sup>a</sup>. - Mejoras según el punto 9<sup>a</sup>., según las cuales las micropartículas consisten en almidón y el agente absorbido en ellas es un extracto de polen.

20 11<sup>a</sup>. - El método de hacer una composición inyectable, que comprende las operaciones de adsorber una droga activa sobre micropartículas de una sustancia adecuada, encapsular las micropartículas en un formador de película adecuado, y suspender las micropartículas en una solución de aceite fisiológica, siendo capaces dichas micropartículas y dicho formador de película de ser asimilados sin efectos nocivos por un ser vivo.

25 30 12<sup>a</sup>. - El método del punto 11<sup>a</sup>., en el cual --