

28 MAR



286874

PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey) E.U., 126 East Lincoln Avenue

por:

" Método de preparación de composiciones medicamentosas  
autopropulsadas "

-----:oOo:-----

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a la preparación de composiciones farmacéuticas, y más concretamente de composicio-

286874



nes medicamentosas autopropulsadas y al método de tratamiento con las mismas.

5 La administración de medicamentos por inhalación es conocida y viene empleándose con más o menos éxito desde hace muchos años. Es corriente atomizar por medios mecánicos soluciones acuosas de medicamentos, e inhalarlas, y se ha practicado la inhalación de vapores medicinales, así como la insuflación de polvos finos, asimismo con ayuda de aparatos. Sin embargo, en general, los aparatos  
10 eficaces para reducir las partículas de medicamento a un tamaño que permite su entrada en el aparato bronquial eran grandes, voluminosos, y no podían emplearse fuera de una casa, clínica u hospital. Muchos de los aparatos portátiles, más pequeños, eran ineficaces o totalmente inútiles.  
15

La introducción de nebulizadores con ampollas de goma para introducir el aire por aspiración en la cavidad pulmonar constituyeron un notable adelanto en los aparatos más o menos portátiles, pero su utilidad era limitada, a causa de grandes variaciones de presión según el aparato  
20 empleado. Otro adelanto ha sido el desarrollo de composiciones medicamentosas autopropulsadas.

Por desgracia, estas composiciones no son tan satisfactorias como conviene para el tratamiento por inhalación, porque no se prestan a una deposición y retención  
25 suficiente de sus partículas como se requiere para obtener el máximo efecto terapéutico, especialmente en las membranas mucosas del árbol bronquial.

En virtud de los mencionados problemas, la terapéutica por inhalación ha pasado por varios ciclos de uso  
30

- 3 - 289874



y desuso, y hoy no se practica mucho, a pesar de que en una forma adecuada sería sumamente útil en muchas afecciones, sobre todo en las que interesan el tronco respiratorio, como asma, bronquitis, enfermedades infecciosas e inflamatorias del sistema, e incluso la tos y las manifestaciones alérgicas del resfriado común.

Según el presente invento, se pueden obtener composiciones medicinales autopropulsadas estables, con propiedades y características que las hacen muy útiles para terapéutica por inhalación y usos oftálmicos. Las composiciones autopropulsadas obtenidas según el presente invento son en substancia suspensiones o dispersiones anhidras compuestas esencialmente de un medicamento sólido distribuido por igual en un vehículo líquido virtualmente anhidro, constituido por un propulsor no tóxico y etanol. Estas composiciones, preparadas con los citados materiales, descritos con detalle más adelante, constituyen un excelente medio para administrar medicamentos en forma de aerosol para tratamientos por inhalación y para usos oftálmicos. Por ejemplo, se ha comprobado que cuando dichas composiciones se utilizan en inhalaciones se consigue una deposición y una retención mayores de las partículas medicinales en la región del árbol bronquial en que mejor se aprovechan. Por efecto de esta eficiente aerosolización del medicamento sobre el tejido pulmonar interesado, es posible en muchos casos reducir notablemente sus dosis, lo que con ciertos productos, como los esteroides antiflogísticos, supone para el paciente un beneficio directo, por eliminarse algunos de los efectos secundarios clásicos del medicamento considerado cuando se administra durante largo tiempo.

286874

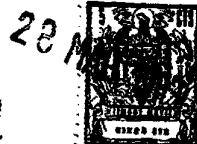


po por vía bucal o en inyección parentérica.

Además, se ha comprobado asimismo que, en virtud de la aerosolización del medicamento sobre el tejido pulmonar, aumenta mucho su resorsión en la corriente sanguínea. Por consiguiente, las citadas composiciones son también muy útiles para el tratamiento general de diversas enfermedades del organismo tratadas antes administrando antibióticos y otros fármacos tales como insulina, adrenalina y triyodotironina. Por ejemplo, empleando insulina, la diabetes y otras enfermedades que responden a su administración pueden tratarse por inhalación utilizando las composiciones obtenidas según el invento. El tratamiento de esas enfermedades por inhalación evita la necesidad de aplicar el medicamento por vía parentérica, que resulta a menudo incómoda para el paciente. Por otra parte, el tratamiento por inhalación, empleando las composiciones obtenidas según este invento, reduce al mínimo o suprime algunos de los efectos secundarios clásicos inherentes a la administración parentérica, en particular a la inyección intravenosa.

Las composiciones autopropulsadas según el invento son también muy útiles en la terapéutica oftálmica. En la actualidad, los medicamentos suelen aplicarse a los ojos en forma de suspensiones o soluciones acuosas o de pomadas. Con las primeras se hace uso de cuentagotas u ojerías, y con las segundas, es corriente exprimir una pequeña cantidad de un tubo sobre la zona del párpado, para que la extiendan mecánicamente los movimientos del ojo mismo. Pero ambos métodos plantean serios problemas, especialmente para la automedicación. Por ejemplo, es difícil

- 5 - 286874



conseguir una posición exacta, y la aplicación resulta a menudo dispensiosa y antiestética. Además, utilizando esos métodos y composiciones, el producto se aplica al ojo por impacto directo, que puede provocar irritación.

5 Las composiciones medicamentosas autopropulsadas según este invento, por el contrario, pueden autoaplicarse con más facilidad y bastante menor derroche del producto, sin dejar señales desagradables, como sucede con las pomadas oftálmicas. Además, estas composiciones según el invento permiten aplicar el medicamento a los ojos en forma de fina  
10 niebla, eliminando así casi por completo la irritación y el despilfarro usuales resultantes de administrar el producto como de costumbre.

El vehículo líquido empleado en dichas composiciones de acuerdo con este invento se compone esencialmente  
15 de una mezcla de un propulsor líquido no tóxico y etanol. El propulsor, que constituye la parte mayor del vehículo, tiene que ser atóxico, con una tensión de vapor de 1,05 a 4,92 kg/cm<sup>2</sup>, y mejor de 2,46 a 2,81 kg/cm<sup>2</sup> a unos 21°C.,  
20 y totalmente miscible con etanol. Entre los propulsores dotados de tales características se cuentan los hidrocarburos alifáticos saturados ligeros fluorados o fluoroclorados. Los preferidos de este tipo son los alcanos halogenados con no más de dos átomos de carbono y al menos uno  
25 de flúor, por ejemplo, tricloromonofluorometano, diclorodifluorometano, monoclorotrifluorometano, dicloromonofluorometano y 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano. Estos compuestos pueden adquirirse de la Casa E.I. DuPont de Nemours & Company, y llevan el nombre comercial de "Freon".

30 Se comprenderá que los hidrocarburos alifáticos sa-

286874

28



5 turados ligeros, fluorados o fluoroclorados, de las características expuestas, pueden emplearse solos o en mezclas compatibles. También es evidente que es posible utilizar otros propulsores no tóxicos con tensión de vapor no comprendida entre los límites precitados, en mezclas compatibles con o sin uno o varios de los que poseen la tensión de vapor requerida, siempre que esta tensión no exceda en las mezclas del margen indicado.

10 La presencia de etanol como componente del vehículo líquido es indispensable para preparar composiciones las medicamentosas autopropulsadas conforme al invento. El etanol, que sirve también como diluyente adicional de las partículas medicinales en suspensión, es absolutamente esencial para impedir su aglomeración o separación. El  
15 descubrimiento de que el etanol se puede utilizar para prevenir la aglomeración o deposición de las partículas medicinales permite preparar composiciones medicamentosas autopropulsadas estables sin necesidad de emplear otros agentes, como los de actividad superficial, para este fin.  
20 Esto representa un decidido progreso en la especialidad, pues ahora es posible por vez primera preparar composiciones autopropulsadas estables que por eyección e inhalación introducen esencialmente sólo el medicamento en el árbol bronquial. Esto se basa en que, durante el ciclo de  
25 eyección e inhalación, el propulsor y el etanol se volatilizan tan rápidamente que apenas penetra nada de ellos en el citado árbol, lo cual constituye una ventaja manifiesta frente a las composiciones inhalables que contienen, para evitar la aglomeración, otros agentes que, por sus propiedades físicas, penetran hasta el lugar de deposición con  
30 el medicamento.



Los medicamentos empleados en las composiciones de este invento deben ser desde luego terapéuticamente adecuados para su inhalación para aplicaciones oftálmicas, según los casos. Además, para formular dichas composiciones, es esencial que el medicamento sea sólido a temperatura ambiente, substancialmente anhidro e insoluble en el vehículo líquido empleado. Igualmente es esencial que las partículas del medicamento no midan menos de 0,5 a 1 micra ni más de unas 10 micras. Con preferencia, el tamaño de las partículas del medicamento debe ser tal que un 95% en peso de ellas caiga dentro del margen aproximado de 0,5 a 4 micras. Con estos requisitos esenciales, los medicamentos que pueden emplearse satisfactoriamente en las composiciones autopropulsadas para inhalaciones y/o usos oftálmicos según este invento comprenden: insulina, triyodotironina y adrenalina; esteroides anti-flogísticos, como hidrocortisona, prednisolona y dexametasona; antibióticos, como penicilina, neomicina, polimixina, tetraciclina, clorotetraciclina y oxitetraciclina; bronquiectásicos, como isoproterenol, fenisonona, epinefrina, fenilefrina y metaraminol; antinauseosos, como ciclicina, meclizina, pipamacina, dimenhidrinato, trimetobenzamida; analgésicos, como ergotamina; antihistamínicos, como ciproheptadina; antitusivos, como noscapina, y mezclas de los mismos. Estos medicamentos se pueden emplear en su forma libre o en la de derivados idóneos, como ésteres, sales y otros. Los entendidos en la materia comprenderán sin duda que la selección de la forma particular del medicamento dependerá de sus características de solubilidad en el sistema portador utilizado. Además, es

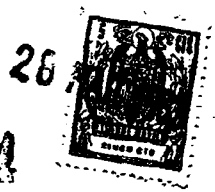
286874



preferible que los medicamentos empleados en las preparaciones inhalables sean también solubles en agua, y la forma del medicamento se elige en concordancia.

5 Es importante mantener mínima la cantidad de etanol empleado en las composiciones según el presente invento. Con preferencia, no debe exceder de 5% en peso de la formulación final, pues en proporciones mayores puede estorbar la dispersión, por ocasionar cierto grado de reflu-  
10 culación de los sólidos dispersos. Conviene una proporción de etanol de 0,5 a 5,0%, y mejor de 1,5 a 3,0% en peso de las fórmulas. En las composiciones destinadas a usos oftálmicos, es preferible que el etanol no pase de 3,0%.  
La concentración de medicamento de estas composiciones auto-  
15 propuladas variará, como es natural, según el producto y el vehículo empleados, y también según el tratamiento que interese. Sin embargo, en general, la proporción de producto será de 0,02 a 5%, y mejor de 0,05 a 1% en peso de la composición, con el resto de propulsor.

20 Al preparar las composiciones según este invento, primero se tritura, muele o microniza el medicamento a un tamaño de partícula del orden ya indicado, y se seca luego por métodos corrientes, para eliminar bien el agua presente. A continuación se suspende la cantidad que se quiera de medicamento finamente dividido y virtualmente anhidro  
25 en un volumen medido de vehículo enfriado previamente alrededor de -32°C. en un recipiente apropiado. Sin dejar que la temperatura de la suspensión suba a más del punto de ebullición del propulsor, se obtura el recipiente, que puede ser de metal, vidrio o plástico, con un cierre provisto  
30 de válvula distribuidora. Las cantidades de componentes



introducidos en el recipiente se calculan según la concentración que convenga en la composición final. Después de calentar a temperatura ambiente, el contenido del recipiente se mezcla por agitación de éste.

5                   Un procedimiento alternativo preferido de preparar las composiciones según el invento comprende moler en etanol una cantidad adecuada de medicamento, previamente desecado para eliminar bien el agua, a fin de obtener un concentrado en suspensión con el medicamento en partículas del tamaño requerido; subdividir y diluir este concentrado, en una vasija apta, con suficiente propulsor, previamente enfriado a unos  $-32^{\circ}\text{C}$ ., para conseguir la concentración deseada de medicamento y etanol en la fórmula final; y, sin dejar que la temperatura de ésta sobrepase el punto de ebullición del propulsor, tapar el recipiente con un obturador provisto de válvula distribuidora adecuada, calibrada con preferencia a fin de suministrar una dosis eficaz del medicamento para una o varias aplicaciones al día. Ya se ha descrito en publicaciones una válvula distribuidora aforada a propósito para este objeto.

10

15

20

                  Como en todas las formulaciones oftálmicas interesa la asepsia, debe tenerse en cuenta este factor. El medicamento destinado a estas preparaciones se puede esterilizar con óxido de etileno, del modo usual. El propulsor, aunque no es particularmente susceptible de invasión bacteriana, puede esterilizarse asimismo por filtración. Los recipientes, ya esterilizados por procedimientos corrientes, se llenan en un local esterilizado. Terminado el envase, la esterilidad deja de ser un factor, pues no vuelve a destaparse el recipiente llenado a presión.

25

30

283874

28



Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de composiciones específicas conforme al invento; pero ha de entenderse que éste no se limita por ello a las descripciones.

5

EJEMPLO 18

Se prepara una composición medicamentosa autopropulsada para inhalación, empleando los materiales siguientes (% en peso):

10	Fosfato de dexametasona (disódico)	0,18
	Sulfato de isoproterenol	0,07
	Etanol absoluto	1,00
	Diclorodifluorometano (Freon 12)	34,56
	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>64,19</u>
		100

15 Se muelen 13,5 g. de fosfato de dexametasona y 5 g. de sulfato de isoproterenol bien secos en 75 g. de etanol absoluto, hasta un tamaño de partícula del orden de 0,5 a 10 micras. El concentrado en suspensión resultante se subdivide luego en 500 porciones en recipientes apropiados para aerosol, y cada porción se diluye con 14,81 g. de una

20 mezcla propulsora, previamente enfriada a -32°C, que contiene 35% de Freon 12 y 65% de Freon 114. Sin dejar subir la temperatura de las formulaciones obtenidas (que contienen 15 g. de material) a más del punto de ebullición del propulsor, se obturan luego los recipientes de metal con

25 un cierre provisto de válvula aforada o calibrada capaz de distribuir el medicamento necesario por aplicación. Con una válvula de 70 mg. se suministran 0,126 mg. del esteroide y 0,049 mg. de sulfato de isoproterenol por dosis. Para inhalaciones terapéuticas es adecuado un régimen de 3 apli-

28  
286874



caciones de la fórmula cuatro veces diarias.

EJEMPLO 29.

Se prepara como sigue una composición medicamento-  
sa autopropulsada inhalable, empleando los materiales si-  
guientes (en peso):

5

Fosfato de dexametasona (disódico)	0,027 g.
Etanol absoluto	0,150 g.
Diclorodifluorometano (Freon 12)	5,188 g.
1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>9,635 g.</u>
	15 g.

10

El medicamento, previamente desecado para eliminar bien el agua, se muele en etanol hasta un tamaño de partícula tal que el 95% en peso de las partículas midan de 0,5 a 4 micras. El concentrado en suspensión resultante se pone en un recipiente adecuado y se diluye con el propulsor, previamente enfriado alrededor de -32°C. Sin dejar que la temperatura de la formulación rebase el punto de ebullición del propulsor, se obtura el recipiente con un cierre provisto de válvula calibrada capaz de distribuir la cantidad que se quiera de medicamento por aplicación.

15

20

EJEMPLO 30.

Se prepara como sigue una composición medicamento-  
sa autopropulsada inhalable, que contiene los siguientes  
materiales (en peso):

25

Fosfato de dexametasona (disódico)	0,027 g.
Sulfato de isoproterenol	0,011 g.
Etanol absoluto	0,300 g.
Diclorodifluorometano (Freon 12)	5,132 g.
1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>9,530 g.</u>
	15 g.



Los medicamentos, previamente desecados para eliminar bien el agua, se muelen en etanol hasta un tamaño de partícula del orden de 0,5 a 10 micras. Al concentrado en suspensión resultante, contenido en un recipiente apropiado, se añaden los propulsores, previamente enfriados alrededor de -32°C. Lo demás, como en el ejemplo 2º.

EJEMPLO 4º.

Se prepara como sigue una composición medicamentosa autopropulsada para aplicaciones oftálmicas, empleando los materiales siguientes (en peso):

	Fosfato de dexametasona (disódico)	0,027 g.
	Etanol absoluto	0,300 g.
	Diclorodifluorometano (Freon 12)	5,136 g.
15	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>9,537 g.</u>
		15 g.

El medicamento, previamente desecado y esterilizado, se muele en etanol absoluto hasta un tamaño de partícula del orden de 0,5 a 10 micras, y el concentrado en suspensión resultante se diluye con el propulsor estéril en un recipiente adecuado, que se obtura como queda descrito en el ejemplo 2º.

EJEMPLO 5º.

Se prepara, conforme al procedimiento del ejemplo 4º, una composición medicamentosa autopropulsada para aplicaciones oftálmicas, empleando los siguientes materiales (en peso):

	Alcohol de prednisolona	0,050 g.
	Etanol absoluto	0,150 g.
	Diclorodifluorometano (Freon 12)	5,18 g.
30	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>9,62 g.</u>
		15 g.



283874

EJEMPLO 6º.

Se prepara, conforme al procedimiento del ejemplo 2º, una composición medicamentosa autopropulsada para aplicaciones oftálmicas, empleando los siguientes materiales

5 (en peso):

	Clorhidrato de epinefrina	0,025 g.
	Etanol absoluto	0,150 g.
	Diclorodifluorometano (Freon 12)	5,189 g.
10	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>9,636 g.</u>
		15 g.

EJEMPLO 7º.

Se prepara una composición medicamentosa autopropulsada, adecuada para inhalaciones y para usos oftálmicos, que contiene los siguientes materiales (en peso), de acuerdo con la técnica del ejemplo 3º, pero esterilizando el medicamento, el propulsor y el recipiente antes de usarlos:

15

	Fosfato de prednisolona	0,100 g.
	Etanol absoluto	0,450 g.
20	Diclorodifluorometano (Freon 14)	5,058 g.
	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>9,392 g.</u>
		15 g.

EJEMPLO 8º.

Se prepara, según el procedimiento del ejemplo 2º, una composición medicamentosa autopropulsada apropiada para inhalaciones, empleando los materiales siguientes (en peso):

25

- 14 288874

28 MAR



5	Fosfato de dexametasona (disódico)	0,027 g.
	Sulfato de isoproterenol	0,011 g.
	Etanol absoluto	0,450 g.
	Diclorodifluorometano (Freon 12)	5,079 g.
	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	<u>9,433 g.</u>
		15 g.

EJEMPLO 9º.

10 Se prepara como sigue una composición medicamen-  
tosa autopropulsada apropiada para inhalaciones, emplean-  
do los materiales siguientes (en peso):

	Insulina cristalina con cinc (400 uni- dades)	18,2 mg.
	Etanol absoluto	0,280 g.
15	Diclorodifluorometano (Freon 12)	4,796 g.
	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	8,906 g.

20 La insulina cristalina con cinc, previamente dese-  
cada para eliminar bien el agua, se muele con etanol hasta  
un tamaño de partícula del orden de 2 micras. Al concentra-  
do en suspensión resultante se añaden luego los propulsores,  
ya enfriados a -32°C. El resto de la técnica es como en el  
ejemplo 2º. Empleando una válvula aforada de 70 mg. cada  
porción proyectada contendrá unas 2 unidades de insulina  
cristalina con cinc. Un régimen de tres aspersiones dia-  
25 rias sirve para el tratamiento general de diabetes y otras  
enfermedades que responden a la insulina.

EJEMPLO 10.

30 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 9º,  
se prepara una composición medicamentosa autoimpelente  
adecuada para inhalaciones, empleando los siguientes ma-  
teriales (en peso):



280874

	Sulfato de neomicina	1,0 g.
	Sulfato de polimixina	1,0 g.
	Etanol absoluto	0,7 g.
	Diclorodifluorometano (Freon 14)	3,95 g.
5	1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano (Freon 114)	7,35 g.

10 Con una válvula aforada de 70 mg. cada porción proyectada suministrará unos 5 mg. de cada uno de los antibióticos para inhalación. Un régimen de 3 aplicaciones cuatro veces diarias sirve para tratar bronquitis crónicas o alérgicas y alteraciones similares.

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

Se reivindica como objeto de esta patente:

15 1.- Método de preparación de composiciones medicamentosas autopropulsadas, el cual comprende las fases de desecar un medicamento para eliminar bien el agua del mismo, reducirlo ya seco a partículas del orden de 0,5 a 10 micras, y suspenderlo en un vehículo líquido substancialmente anhidro, compuesto en esencia de un propulsor no tóxico y una cantidad de etanol suficiente para  
20 proporcionar alrededor de 0,5 a 5% en peso de la composición.

25 2.- Método de preparación de composiciones medicamentosas autopropulsadas, el cual comprende efectuar una suspensión de un medicamento sólido, substancialmente anhidro, en un vehículo líquido asimismo anhidro, compuesto esencialmente de una mezcla de un propulsor no tóxico y de etanol, en la que no se disuelve el medicamento; de manera que el tamaño de partícula sea tal que el 95% en peso de las partículas midan alrededor de 0,5 a 4 micras.

28087A

28 MAR



3.- Método según la reivindicación 2, caracterizado porque el etanol se emplea en una proporción aproximada de 1,5 a 3% en peso del total.

5 4.- Método según la reivindicación 3, caracterizado porque el medicamento empleado es fosfato disódico de dexametasona.

5.- Método según la reivindicación 3, caracterizado porque el medicamento empleado es sulfato de isoproterenol.

10 6.- Método según la reivindicación 3, caracterizado porque el medicamento empleado es una mezcla de dexametasona e isoproterenol.

7.- Método de preparación de composiciones medicamentosas autopropulsadas.

15 Esta memoria consta de diez y seis páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 28 MAR 1963

*[Handwritten signature]*