

302237



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE
ESTABILIZACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS".

A favor de:

CARLO ERBA S.p.A.

Via Imbonati 24, Milano, Italia.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente italiana -
No. 37.342 del 20 de Julio de 1.963.



302237

La presente invención se relaciona con la preparación de -
composiciones farmacéuticas que comprenden componentes químicamente -
incompatibles, que pueden estabilizarse mediante un procedimiento de
liofilización estratificada consistente en las siguientes fases: suce
5 siva gelificación de diferentes soluciones en el mismo recipiente, -
congelación de las soluciones gelificadas en su totalidad y una vez,
y finalmente liofilización. Dicho procedimiento produce un material -
liofilizado que consta de diferentes capas.

El número de capas es variable y está determinado por el nú
10 mero de componentes químicamente incompatibles. Además, pueden inter-
ponerse capas de sustancias inertes satisfactoriamente entre capas -
que contengan los componentes activos incompatibles.

El procedimiento de gelificación acorta notablemente el tiem
15 po de elaboración, hace menos laborioso el procedimiento y asegura al
mismo tiempo un soporte muy bueno para el procedimiento de liofiliza-
ción.

A fin de ilustrar mejor el procedimiento, describiremos de-
talladamente el que ha de ponerse en práctica cuando hay tres compo-
nentes o grupos de componentes incompatibles.

La gelatina que se emplea para obtener la gelificación pue-
20 de ser un Pharmagel A o B (de acuerdo con U.S.P. XVI) como tal, o pre-
viamente tratado por calor en un autoclave durante una hora a 120°C,
en una solución al 10% p/v acidificada con ClH N/1, a una concentra-
ción del 0,7% v/v.

Las soluciones de los componentes incompatibles, a las que
25 se hará referencia por soluciones A, B y C, se preparan separadamen-
te. Las soluciones A y B contienen una cantidad determinada de gela-
tina. La gelatina no se añade a la solución C porque dicha solución
es la última a dosificar y por consiguiente no requiere la gelifica-
30 ción para permitir la dosificación de las otras capas. La solución A

17 JUL



302237

se dosifica en la cantidad deseada en recipientes adecuados y se deja gelificar a una temperatura y periodo de tiempo establecidos (por ejemplo a una temperatura de $+2$ a $+3^{\circ}\text{C}$ y durante 15 a 20 minutos). La cantidad deseada de solución B se dosifica sobre la solución A gelificada y se deja gelificar a una temperatura y periodo de tiempo establecidos (por ejemplo a una temperatura de $+2$ a $+3^{\circ}\text{C}$ y durante 15 a 20 minutos). Finalmente, se dosifica la deseada cantidad de solución C sobre la solución B gelificada y las tres soluciones así estratificadas se dejan congelar a una temperatura y periodo de tiempo establecidos (por ejemplo, durante 4 horas a una temperatura de -60°C). Luego se efectúa la liofilización para dar un producto liofilizado que consta de diferentes capas, en el que las sustancias incompatibles permanecen separadas también cuando se secan.

El procedimiento anteriormente descrito puede emplearse ventajosamente en la industria farmacéutica. De hecho, existen con frecuencia muchas composiciones terapéuticas en las que los componentes activos han de administrarse simultáneamente y cuando se disuelven experimentan o causan unas alteraciones y degradaciones recíprocos dentro de periodos de tiempo que también pueden ser muy breves. El procedimiento de liofilización estratificada permite a los componentes activos incompatibles permanecer aislados, asegurando así su estabilidad y completa conservación de su actividad durante periodos de tiempo muy prolongados.

El procedimiento de liofilización estratificada permite además mantener a los componentes activos simples a un pH que es el más adecuado para su estabilidad. Es sabido, de hecho, que cada compuesto tiene el pH óptimo para su propia estabilidad. El citado pH óptimo puede conseguirse fácilmente cuando la solución contiene sólo dicho compuesto. Por el contrario, cuando la solución contiene más de un compuesto, pueden ocurrir complicaciones debidas al hecho de que -

17 JUL 1964



302237

los diversos valores de pH óptimo pueden ofrecer contraste entre si, que pueden definirse como "incompatibilidad indirecta". Por consiguiente, el problema de "ajuste" o "concordancia" de los valores de pH, a fin de conseguir unas conducciones adecuadas para mantener una actividad constante, no se resuelve con facilidad. Asimismo, bajo este aspecto, el procedimiento de liofilización estratificada permite la simple solución del problema. Es de hecho posible mantener de esta manera cada componente activo en su pH óptimo sin afectar negativamente a la estabilidad de los otros componentes activos.

5

10

Además, el procedimiento de liofilización estratificada tiene la ventaja de emplear soluciones cuya concentración sea la más adecuada para cada componente. Se ha observado de hecho que una elevada concentración de ciertos componentes activos causa un incremento en la velocidad de degradación de otros componentes activos, es decir se ha indicado que la concentración tiene una acción catalítica sobre el incremento de la velocidad de reacción de degradación.

15

20

Como resultado, las concentraciones han de mantenerse dentro de límites establecidos, aún cuando desde un punto de vista terapéutico pudieran emplearse útilmente mayores concentraciones. El procedimiento de liofilización estratificada anteriormente descrito puede resolver también este problema.

25

En conclusión, el procedimiento de liofilización estratificada permite la preparación de composiciones farmacéuticas en las que cada componente tiene unas condiciones que aseguran la más elevada estabilidad.

30

Lo que sigue son ejemplo de casos de incompatibilidad que pueden resolverse de acuerdo con el procedimiento de liofilización estratificada: asociaciones de vitaminas solubles en agua y en grasas; asociaciones de vitaminas solubles en agua con extracto hepático; asociaciones de aminoácidos sulfurados con extracto hepático y -



302237

vitamina B₁₂; asociaciones de urea de malonilod aminoácidos con hidrato de cloral; asociaciones de cloroanfenicol con sustancias alcalinas.

5

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente esta invención sin limitarla en modo alguno.

EJEMPLO 1

Se empleó el procedimiento de liofilización estratificada para la preparación de una composición farmacéutica en la que se asociaron extracto hepático y complejo de vitamina B. Los componentes activos fueron los siguientes:

10

Hidrócloruro de tiamina	0,010 gramo
Fosfato de riboflavina (sal sódica)	0,010 " como vit.B ₂
Hidrócloruro de piridoxina	0,005 "
Cianocobalamina	0,000250"
Nicotinamida	0,075 "
Acido fólico	0,005 "
Pantopenato sódico	0,050 "
Extracto hepático equivalente a 0,000010 gramo de vitamina B ₁₂	

15

Los componentes activos se subdividieron como sigue: las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, junto con una proporción del 3,5% p/v de manitol como soporte inerte, y con una proporción de solución al 10% p/v de gelatina Pharmagel B (U.S.P. XVI), que había sido tratada en un autoclave durante una hora a una temperatura de 120°C, en un medio acidificado con ClH N/1 (0,7% v/v), de tal manera que se obtuviese una concentración de gelatina del 2,5% p/v, se colocaron en la misma solución (solución A). Dicha proporción de gelatina era necesaria y suficiente para asegurar la gelificación de la solución. El pH final de la solución se ajustó en 5 aproximadamente. El extracto hepático, fosfato de vitamina B₂ (sal sódica) y nicotinamida, junto con una proporción del 3,5% p/v de manitol como soporte inerte, y con una proporción de una solución al 10% p/v de gelatina Pharmagel (U.S.P. XVI), que había sido tratada en un autoclave durante una hora a una temperatura de 120°C, en un medio acidificado con ClH N/1 (0,7% v/v), a fin

20

25

30

9 7 JUL



302237

de obtener una concentración de gelatina del 2,75% p/v, se colocaron -
 en otra solución (solución B). Dicha proporción de gelatina era nece-
 saria y suficiente para asegurar la gelificación de la solución. El -
 pH final de la solución era de 6 aproximadamente. Se colocaron en una
 5 tercera solución (solución C), ácido fólico (sal sódica) y pantotena-
 to sódico, junto con una proporción del 7,5% p/v de glicocol y con -
 una proporción del 2,5% p/v de pirrolidona polivinílica como soportes
 inertes. El pH final de la última solución se ajustó en 7 aproxima-
 damente.

10 Se introdujo la deseada cantidad de solución A (por ejemplo
 2 ml) en adecuadas ampollas de vidrio y se dejó gelificar la solución
 durante 15 a 20 minutos a una temperatura de +2 a +3°C. Luego se ver-
 tió la deseada cantidad de solución B (por ejemplo 2 ml) sobre la so-
 lución gelificada A y se dejó gelificar la citada solución B durante
 15 a 20 minutos a una temperatura de +2 a +3°C. Luego se vertió la de-
 seada cantidad de solución C (por ejemplo 2 ml) sobre la solución ge-
 lificada B y las tres capas así obtenidas se dejaron congelar a una -
 temperatura de -60°C durante 4 horas. Después de dicho periodo de --
 tiempo se efectuó el procedimiento de liofilización.

20

EJEMPLO 2

Se empleó el procedimiento de liofilización estratificada -
 para la preparación de composiciones farmacéuticas en las que se aso-
 ciaron vitaminas solubles en agua y vitaminas solubles en grasa, a --
 las que se habían añadido adecuados agentes de acción superficial. --

25

Los componentes activos eran los siguientes:

Hidrocloruro de tiamina	0,060 gramo
Fosfato de riboflavina (sal sódica) equivalente	0,030 gr de vit. B ₂
a	0,060 gramo
Hidrocloruro de piridoxina	0,000045 gramo
Cianocobalamina	0,600 gr.
Acido ascórbico	0,150 gramo
Nicotinamida	0,015 "
Pantotenato sódico	37.500 I.U.
30 Vitamina A	15.000 I.U.
Vitamina D ₂	0,015 gramo
Succinato de alfa-tocoferol	

17 JUL



302237

Los componentes activos se subdividieron como sigue: Se pu
sieron en la misma solución (solución A) la vitamina C, la nicotina-
mida y el pantotenato sódico, junto con una proporción del 7,5% p/v
de manitol y con una proporción del 1,5% p/v de gelatina Pharmágel
5 B (U.S.P. XVI). Dicha proporción de gelatina era necesaria y sufi-
ciente para asegurar la gelificación de la solución. El pH final de
la solución era de 3,5 aproximadamente. Se pusieron en otra solución
(solución B) las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, junto con una proporción -
del 10% p/v de manitol como soporte inerte, y con una proporción de -
10 una solución del 10% p/v de gelatina Pharmagel B (U.S.P. XVI), que -
había sido tratada en un autoclave durante una hora a una temperatu-
ra de 120°C, en un medio acidificado con ClH N/1 (0,7 v/v), a fin de
obtener una concentración de gelatina del 2,25% p/v. Dicha propor- -
ción de gelatina era necesaria y suficiente para asegurar la gelifi-
15 cación de la solución. El pH final de la solución se ajustó en 5 -
aproximadamente. Se pusieron en una tercera solución (solución C) -
las vitaminas A, E y D₂ (a las que se habían añadido oportunamente -
agentes de acción superficial) y fosfato de vitamina B₂ (sal sódica)
junto con una proporción del 10% p/v de manitol como soporte inerte.
20 El pH final de la solución era de 5,5 aproximadamente.

Se introdujo la cantidad deseada de solución A (por ejem-
plo 6 ml) en adecuados recipientes de vidrio y se dejó gelificar la
solución durante 20 minutos a una temperatura de +2 a +3°C. Luego --
se vertió la cantidad deseada de solución B (por ejemplo 4 ml) sobre
25 la solución gelificada A y se dejó gelificar la solución citada B du-
rante 15 a 20 minutos a una temperatura de +2 a +3°C. Luego se ver-
tió la deseada cantidad de solución C (por ejemplo 3 ml) sobre la so-
lución gelificada B y las tres capas así obtenidas se dejaron conge-
lar durante 4 horas a una temperatura de -60°C aproximadamente. Des-
30 pués de dicho periodo de tiempo se efectuó el procedimiento de liofi



302237

lización.

EJEMPLO 3

Se empleó el procedimiento de liofilización estratificada para la preparación de una composición farmacéutica en la que se asociaron extracto hepático, aminoácidos sulfurados, vitamina B₁₂ y similares. Los componentes activos fueron los siguientes:

	Extracto hepático antitético	0,5 ml
	Metionina acetilica equivalente a	0,075 gramo de metionina
	Lipoato sódico equivalente a	0,005 gramo de ácido lipoi- co
	Vitamina B ₁₂	0,000500 gramo
	l-cisteina	0,05 gramo
10	Glicuronato sódico equivalente a	0,05 gramo de lactona gliou- rónica
	Nicotinamida	0,15 gramo
	Cloruro sódico	0,05 gramo

Los componentes activos se subdividieron como sigue: Se pusieron en la misma solución (solución A) el extracto hepático antitético, la metionina acetilica, el lipoato sódico y la vitamina B₁₂, junto con una proporción de una solución al 10% p/v de gelatina de Pharmagel A (U.S.P. XVI), que había sido tratada en un autoclave durante una hora a una temperatura de 120°C, en un medio acidificado con ClH N/1 (0,7% v/v), a fin de obtener una concentración de gelatina del 2,5% p/v). Dicha proporción de gelatina era necesaria y suficiente para asegurar la gelificación de la solución. El pH final de la solución fué ajustado en 7 aproximadamente. Se pusieron en una segunda solución la l-cisteina, nicotinamida, lactona, glicurónica y cloruro sódico. El pH final de la solución era de 5,5 aproximadamente.

Se introdujo la cantidad deseada de solución A (por ejemplo 3 ml) en adecuadas ampollas de vidrio, y se dejó gelificar la solución durante 15 a 20 minutos a una temperatura de +2 a +3°C. Luego se vertió la cantidad deseada de la solución segunda (por ejemplo 2 ml) sobre la solución gelificada A y las dos capas así obtenidas se dejaron congelar durante 4 horas a una temperatura de -60°C. Después de dicho periodo de tiempo se efectuó el procedimiento de liofilización.



302237

EJEMPLO 4

5 Se empleó el procedimiento de liofilización estratificada - para la preparación de una composición farmacéutica en la que se asociaron derivados de cloroanfenicol ácidos solubles en agua, derivados de tetraciclina ácidos solubles en agua, vitaminas solubles en agua y productos antialérgicos.

Los componentes activos fueron los siguientes:

	Morfolinoacetato de cloroanfenicol hidrocioruro o sulfato equivalente a	0,6 gramo de cloroanfenicol
10	Hidrocioruro de tetraciclina	0,200 gramo
	Hidrocioruro de tiamina	0,010 gramo
	Fosfato de riboflavina (sal sódica) equivalente a	0,005 gramo de vitamina B ₂
	Hidrocioruro de piridoxina	0,005 gramo
	Acido ascórbico	1,000 gramo
	Nicotinamida	0,850 gramo
	Inositol	0,010 gramo
	Hidrocioruro de tonzilamina	0,200 gramo

15 Los componentes activos se subdividieron como siguen: Se pusieron en la misma solución (solución A) derivado de cloroanfenicol soluble en agua, hidrocioruro de tetraciclina y vitamina C, junto con una proporción del 2% p/v de gelatina Pharmagel B (U.S.P. XVI). Dicha proporción de gelatina era necesaria y suficiente para asegurar
20 la gelificación de la solución. El pH de la solución era de 3 aproximadamente. Se pusieron en otra solución (solución B) fosfato de vitamina B₂ (sal sódica), nicotinamida e inositol, junto con una proporción de una solución al 10% de gelatina Pharmagel B (U.S.P. XVI), - que había sido tratada en un autoclave durante una hora a una temperatura de 120°C, en un medio acidificado con ClH N/1 (0,7% v/v), a
25 fin de obtener una concentración de gelatina del 2% p/v. Dicha proporción de gelatina era necesaria y suficiente para asegurar la gelificación de la solución. El pH final de la solución era de 6 aproximadamente.

30 Se pusieron en una tercera solución (solución C), vitami-

17 JUL 1964



302237

nas B₁ y B₆ e hidrocioruro de tonzilamina, junto con una proporción al 5% p/v de glicocol como soporte inerte. El pH final de la solución era de 4 aproximadamente.

5 Se introdujo la cantidad deseada de solución A (por ejemplo 10 ml) en adecuados recipientes de vidrio y se dejó gelificar la solución durante 20 minutos a una temperatura de +2 a +3°C. Luego se vertió la deseada cantidad de solución B (por ejemplo 5 ml) sobre la solución A gelificada y se dejó gelificar dicha solución B durante 15 a 20 minutos a una temperatura de +2 a +3°C. Luego se vertió la deseada cantidad de solución C (por ejemplo 5 ml) sobre la solución gelificada B y las tres capas así obtenidas se dejaron congelar durante 4 horas a una temperatura de -60°C. Al cabo de dicho periodo de tiempo se efectuó el procedimiento de liofilización.

15 En resúmen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de estabilización de composiciones farmacéuticas, en el que las citadas composiciones, que contienen 2 o más componentes activos incompatibles, experimentan un procedimiento de liofilización estratificada, que comprende la subsiguiente gelificación de diferentes soluciones en el mismo recipiente, con o sin la introducción de capas de gelatina simple entre dichas soluciones, la congelación de las soluciones gelificadas en su totalidad y una vez, y finalmente la liofilización a fin de obtener en el mismo recipiente los componentes activos simples en forma estable y lista para su subsiguiente uso farmacéutico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se estabilizan vitaminas B incompatibles solubles en agua, asociadas a extracto hepático, por medio de un procedimiento de liofilización estratificada según el ejemplo 1.



3. 2237

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las -
vitaminas solubles en agua y vitaminas solubles en grasas incompati-
bles son estabilizadas por medio de un procedimiento de liofilización
estratificada según el ejemplo 2.

5 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se es-
tabilizan extracto hepático antitóxico, aminoácidos sulfurados, vita-
mina B₁₂ y similares por medio de un procedimiento de liofilización -
estratificada según el ejemplo 3.

10 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se es-
tabilizan derivados de clorocanfencol ácidos solubles en agua, deriva-
dos de tetraciclina ácidos solubles en agua, vitaminas solubles en -
agua y compuestos antialérgicos por medio de un procedimiento de lio-
filización estratificada según el ejemplo 4.

15 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE ES-
TABILIZACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente
Memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de Julio de 1.964

20 ALFONSO UNGRIA
P.P.

25

30