

28



Nº 342.344

**342344**

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: ARNAR-STONE LABORATORIES, INC.

RESIDENCIA: 601 East Kensington Road, MOUNT

PROSPECT, Illinois, EE UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE  
UNA PREPARACION ANESTESICA LIQUIDA".

Prioridad: Patente ..... n.º ..... del .....

R/G.

342344

28 MAY 1958



1 Este invento se refiere a una preparación anestésica  
en forma de aerosol. Más particularmente, este invento se  
refiere a una preparación anestésica líquida en un recipien  
te para aerosoles para la aplicación tópica, que se carac-  
5 teriza por su resistencia a las temperaturas bajas. La pre-  
paración está destinada a aliviar el dolor y la picazón su-  
perficiales y proporciona un alivio temporal suavizante de  
quemaduras pequeñas, quemaduras causadas por el sol, cortes,  
arañazos, picaduras de insectos no venenosas, picaduras cau-  
10 sadas por el zumaque venenoso e irritaciones menores de la  
piel. También puede ser utilizada para los cuidados de post-  
parto. La preparación no escuece ni enfría, ni siquiera cuan-  
do se aplica a cortes y heridas abiertas.

15 En mi solicitud anterior número 380.945 se describe  
una preparación anestésica mejorada en forma de aerosol que  
se caracteriza porque no escuece ni enfría incluso aunque  
se aplique sobre cortes y heridas abiertos. Esta preparación  
contiene una gran concentración de benzocaína disuelta en  
un éster de polietilenglicol y contiene un propulsor cons-  
20 tituido por un clorofluoralcano licuado que comprende esen-  
cialmente del 70 al 100 % en peso de diclorodifluormetano y  
del 0 al 30 % de triclorofluormetano. En la realización pre-  
ferida, el propulsor comprende del 80 al 100 % en peso de  
diclorodifluormetano y del 0 al 20 % de triclorofluormetano.  
25 Por cada parte en peso de éster de polietilenglicol se em-  
plean de 1,5 a 2,5 partes del propulsor. La solución de ben-  
zocaína en éster de polietilenglicol contiene por lo menos  
el 10 % en peso de benzocaína. El propulsor licuado es mis-  
cible con la solución en polietilenglicol y, de preferencia,  
30 la preparación está constituida prácticamente por un siste-

342344

28 M



1 ma de una sola fase, aunque la benzocaína no es apreciable-  
mente soluble en el propulsor. Una elevada proporción del  
propulsor, particularmente una gran proporción de dicloro-  
5 difluormetano, hace difícil mantener la concentración desea-  
da de benzocaína en solución, especialmente a temperaturas  
inferiores a la temperatura ambiente ordinaria, como las  
que pueden producirse durante el almacenamiento, envío o  
aplicación de tales preparaciones.

10 Uno de los disolventes que se ha estado utilizando co-  
mercialmente durante algunos años en las preparaciones de  
este tipo es un diéster de polietilenglicol formado a par-  
tir de una mezcla de ácidos grasos del aceite de coco. Cuan-  
do se probó este disolvente en las preparaciones formuladas  
15 en la forma descrita en la solicitud pendiente número  
380.945, se halló que no podía obtenerse un sistema de una  
sola fase a las temperaturas de uso normales mientras se  
empleara la elevada relación deseada de propulsor del aero  
sol a disolvente de la benzocaína. Cuando el propulsor se  
encuentra presente como fase separada y solo está disuelto  
20 parcialmente en la fase disolvente-benzocaína, la prepara-  
ción es menos estable y suelen formarse cristales de ben-  
zocaína que se reúnen en la interfase. Como las boquillas  
de pulverización de los recipientes para aerosoles tienen  
orificios pequeños, incluso una pequeña cantidad de cris-  
25 tales de benzocaína puede producir la obturación de la bo-  
quilla. En condiciones más extremas, por ejemplo cuando des-  
ciende la temperatura, puede cristalizar una porción impor-  
tante de la benzocaína y depositarse en el recipiente. Cuan-  
do se encuentra presente un sistema que contiene dos fases  
30 líquidas o partículas sólidas de benzocaína, es difícil

342344

28



1

evitar la sedimentación del contenido del recipiente para aerosol y, como mínimo, es necesario sacudir vigorosamente el recipiente antes de aplicar la preparación. De otra forma la preparación se aplicaría en forma no homogénea.

5

Un problema distinto, pero en cierto modo relacionado, surge cuando se desea almacenar o utilizar estas preparaciones a una temperatura inferior a la temperatura ambiente ordinaria. Si la temperatura desciende hasta un punto en que se produce un sistema polifásico o en el que la preparación se solidifica o congela parcialmente, la benzocaína es expulsada de la solución y es difícil o imposible conseguir que la totalidad de la misma pase de nuevo a solución simplemente por expedientes tales como calentar el depósito para aerosol a la temperatura ambiente, sacudirlo, etc. Estas preparaciones no pueden ser utilizadas a las temperaturas reinantes durante la estación invernal en la mayor parte de los Estados Unidos.

10

15

20

25

30

Por lo tanto, un objeto principal del presente invento es proporcionar una formulación mejorada para una preparación anestésica en forma de aerosol que prácticamente supera los problemas y dificultades antes descritos. Más específicamente, es un objeto proporcionar una preparación anestésica líquida que no escuece ni enfría, adecuada para su envasado en un recipiente para aerosoles, que puede ser formulada como sistema de una sola fase y que se caracteriza por la facilidad de reconstitución de la fase única si la preparación se almacena a temperaturas bajas e incluso aunque la preparación se solidifique o congele. En ciertas realizaciones, las preparaciones de este invento están particularmente adaptadas para uso a temperaturas bajas,

342344

28 MAR



1        puesto que la preparación se mantiene como sistema líquido  
de una sola fase a temperaturas tan bajas como 0°F (-18°C).

      Otros objetos y ventajas están indicados en la siguien  
te memoria detallada.

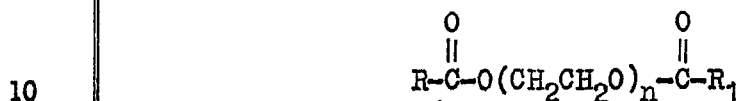
5        Este invento está basado en el descubrimiento de que  
pueden producirse preparaciones anestésicas que no escuecen  
ni enfrían, en forma de aerosol, al mismo tiempo que se pro-  
porcionan preparaciones que son sistemas de una sola fase  
y que son resistentes a las variaciones de temperatura, sien-  
10       do fácilmente reconstituibles y/o adaptadas para uso a ba-  
jas temperaturas. Específicamente se ha descubierto que la  
longitud de la cadena alquílica en los grupos éster es un  
factor crítico para conseguir estos objetivos cuando la pre-  
paración utiliza la mezcla propulsora descrita en la solici  
15       tud nº 380.945 y una gran concentración de benzocaína. Los  
ácidos grasos derivados del aceite de coco se consideran  
normalmente como constituidos por grupos alquílicos relati-  
vamente cortos, en comparación con los ácidos grasos deriva-  
dos de otras grasas y aceites naturales. Por ejemplo, un  
20       análisis típico del aceite de coco indica que contiene del  
60 al 65 % de ácidos grasos (principalmente ácido láurico)  
con una longitud de cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>12</sub> y del 35 al 40 % de  
ácidos grasos (principalmente ácido mirístico) con una lon-  
gitud de cadena de C<sub>14</sub> a C<sub>18</sub>. No obstante, durante el tra-  
25       bajo experimental que condujo al presente invento, se ha-  
lló que los diésteres de polietilenglicol formados a par-  
tir de una mezcla de ácidos grasos del aceite de coco, tal  
como el diéster de nonaetilenglicol, no eran capaces de pro  
ducir preparaciones que pudieran ser envasadas y distribuí  
30       das como sistemas de una sola fase prácticamente.

342344

28 MAY 1968



1 El problema citado no fue resuelto hasta que se descubrió que el disolvente debía estar formado por diésteres en los que los grupos alquilo estuvieran constituidos de forma prácticamente completa por cadenas de una longitud de C<sub>8</sub> a C<sub>12</sub>. Más específicamente, el disolvente de la benzocaína a base de un éster de polietilenglicol debe contener por lo menos el 90 % en peso de compuestos representados por la fórmula



donde n es un número entero de 7 a 15 y R y R<sub>1</sub> son radicales alquilo que contienen de 7 a 11 átomos de carbono. De preferencia, el disolvente está compuesto prácticamente por completo (del 95 al 100 %) por compuestos representados por la fórmula anterior.

15 La porción polietilenglicol de la molécula de disolvente puede ser proporcionada convenientemente partiendo de compuestos como el Polyethylene Glycol 400 (o Carbowax 400) que está compuesto predominantemente por nonaetilenglicol. Como se ha indicado, el número de grupos etilenglicol en el compuesto puede variar entre 7 y 15. Preferiblemente se encuentran presentes de 8 a 10 grupos etilenglicol. Puede utilizarse un polietilenglicol mixto cuando la longitud predominante o media de las cadenas corresponde a los límites establecidos. Estos compuestos polietilenglicólicos pueden ser esterificados con ácidos grasos C<sub>8</sub> a C<sub>12</sub> o con mezclas de los mismos que comprendan específicamente los ácidos caprílico, pelargónico, cáprico, undecanóico y láurico. Son compuestos específicos preferidos el dicaprilato, dipelargonato, dicaprato y dilaurato de polietilenglicol. Otros com-

20

25

30



342344

1        puestos adecuados son el caprato-caprilato, laurato-capri-  
lato, caprilato-pelargonato, laurato-pelargonato, laurato-  
caprato y caprato-pelargonato.

5        En la puesta en práctica del presente invento, es con-  
veniente que el propulsor contenga por lo menos el 70 %  
(es decir del 70 al 100 %) en peso de diclorodifluormetano.  
También puede incluirse de 0 a 30 % de triclorofluormetano,  
sobre el peso total del propulsor. La utilización de un pro-  
pulsor que contenga por lo menos el 80 % (es decir del 80  
10       al 100 %) en peso de diclorodifluormetano y de 0 a 20 % de  
triclorofluormetano es una realización preferida. Por ejem-  
plo una formulación óptima comprende de 80 a 95 % de di-  
clorodifluormetano en mezcla con 5 a 20 % de triclorofluor-  
metano.

15       En la práctica del presente invento, es conveniente  
emplear una parte en peso, por lo menos, de propulsor, (to-  
tal) por parte de disolvente. Preferiblemente se emplean  
por lo menos 1,5 partes de propulsor por cada parte de di-  
solvente. Por ejemplo puede utilizarse de 1,5 a 2,5 partes  
20       de propulsor por cada parte de disolvente.

25       La solución en disolvente (con exclusión del propul-  
sor) debe contener por lo menos el 10 % en peso de benzo-  
caína. Debe entenderse que esta proporción está basada en  
el peso combinado de benzocaína y disolvente. En ciertas  
realizaciones preferidas se encuentra presente por lo me-  
nos el 15 % en peso de benzocaína en la solución en disol-  
vente. La concentración de benzocaína puede variar hasta  
el 22 % aproximadamente. Naturalmente se entiende que la  
benzocaína solo se puede emplear a una concentración de has-  
30       ta su solubilidad de saturación en la solución en disolven

342344

28



1. te o en la mezcla de la solución en disolvente con el propulsor.

Este invento se ilustra además mediante los siguientes ejemplos específicos.

5

EJEMPLO 1

Se prepara un anestésico tópico, en forma de aerosol, en una sola fase y resistente a las variaciones de temperatura, de acuerdo con la siguiente formulación:

	<u>Porcentaje en peso</u>
<u>Formulación A</u>	
10 Dilaurato de nonaetilenglicol (Polyethylene Glycol 400)	27,9
Benzocaína	7,0
Diclorodifluormetano	56,2
Triclorofluormetano	<u>8,9</u>
15	100,0

Para preparar la formulación se disuelve la benzocaína en dilaurato de nonaetilenglicol a la temperatura ambiente (por ejemplo 70°F, 21°C). La solución en disolvente se introduce después en los recipientes para aerosoles en forma conocida en la técnica. Después de haber aplicado los componentes de la boquilla pulverizadora y haber cerrado el recipiente, se introduce el propulsor en forma de líquido previamente mezclado. A continuación se agitan los recipientes para formar una sola fase líquida. La preparación se reconstituye fácilmente si se produce un sistema de múltiples fases a consecuencia de una reducción en la temperatura o después de haber solidificado la preparación por congelación,

25 Si se desea pueden incorporarse a la fórmula pequeñas cantidades de agentes auxiliares, como antisépticos solubles

30



# 342344

1 en aceite, por ejemplo cloruro de bencetonio, oxiquinoleína, benzoato de oxiquinoleína, hexaclorofeno, etc.

## EJEMPLO 2

5 Se produce otra preparación en forma de aerosol de la misma manera que en el Ejemplo 1, a excepción de que se utiliza la siguiente formulación:

<u>Formulación B</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
Caprato-caprilato de nonaetilenglicol (Poly-ethylene Glycol 400)	28,9
10 Benzocaína	5,8
Diclorodifluormetano	55,4
Triclorofluormetano	<u>9,9</u>
	100,0

15 La preparación de Formulación B es particularmente útil en condiciones relativamente frías. El producto permanece en forma de una sola fase líquida en el recipiente hasta temperaturas tan bajas como 0°F (-18°C).

## EJEMPLO 3

20 Pueden producirse preparaciones adicionales por procedimientos similares a los utilizados para la preparación de los Ejemplos 1 y 2, pero utilizando una de las siguientes formulaciones:

<u>Formulación C</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
25 Dicaprato de nonaetilenglicol (Polyethylene Glycol 400)	29,2
Benzocaína	5,6
Diclorodifluormetano	55,4
Triclorofluormetano	<u>9,8</u>
	100,0

342344

28



1

Formulación D

Porcentaje en peso

Dipelargonato de nonaetilenglicol (Poly-ethylene Glycol 400)

29,1

Benzocaína

5,6

5

Diclorodifluormetano

53,3

Triclorofluormetano

12,0

100,0

10

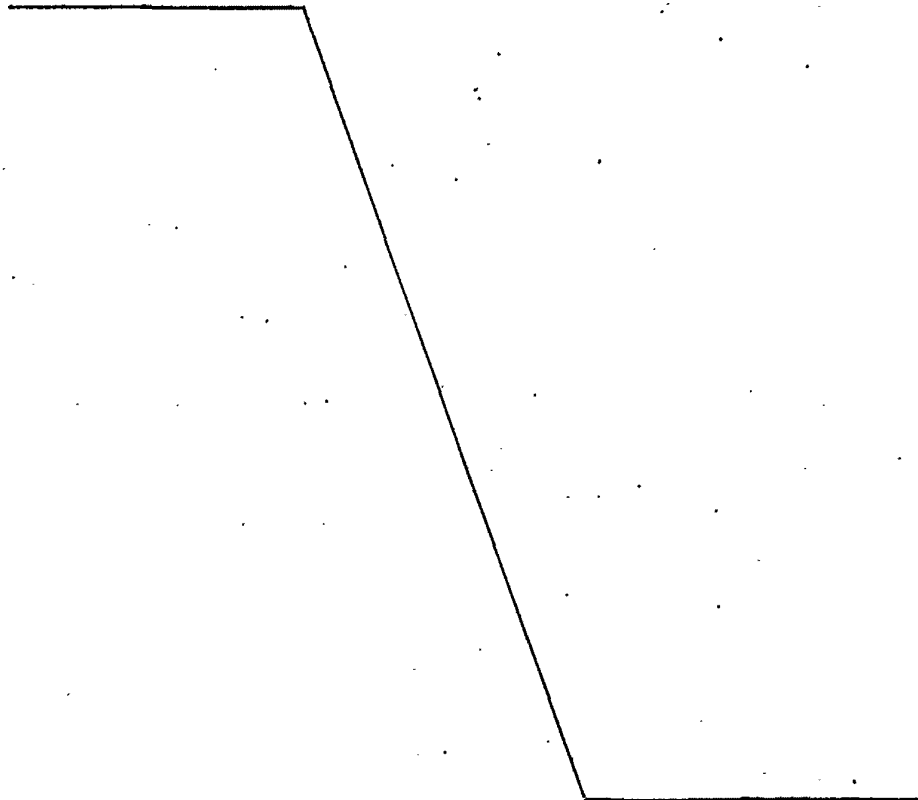
Aunque en la memoria precedente se ha descrito este invento en relación con ciertas realizaciones preferidas del mismo y se han establecido muchos detalles con fines ilustrativos, resultará evidente para los expertos en la técnica que el invento es susceptible de otras realizaciones y que muchos de los detalles aquí descritos pueden ser variados considerablemente sin apartarse de los principios básicos del invento.

15

20

25

30



342344

28



REIVINDICACIONES

1

5

10

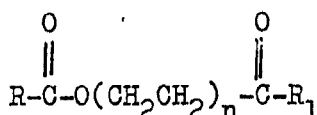
15

20

25

30

1. Un procedimiento de obtención de una preparación anestésica líquida en un recipiente para aerosoles, caracterizado porque se introduce en dicho recipiente y se forma en el mismo una mezcla en una sola fase de un propulsor de clorofluoralcano licuado y una solución de benzocaína en un disolvente a base de diéster de un polietilenglicol, estando seleccionado dicho propulsor entre el grupo formado por diclorodifluormetano y mezclas de diclorodifluormetano con triclorofluormetano, empleándose por lo menos 1,5 partes en peso de dicho propulsor por cada parte de dicho disolvente, conteniendo dicho propulsor el 70 % en peso, por lo menos, de diclorodifluormetano y conteniendo la solución citada de benzocaína en el disolvente el 10 % en peso, por lo menos, de benzocaína, estando constituido esencialmente dicho disolvente por diésteres de polietilenglicol, de los cuales por lo menos el 90 % en peso están representados por la fórmula



donde n es un número entero de 7 a 15 y R y R<sub>1</sub> son radicales alquilo que contienen de 7 a 11 átomos de carbono.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que los diésteres representados por la fórmula indicada son diésteres de nonaetilenglicol cuyos grupos éster están seleccionados entre el grupo formado por dilaurato, caprato-caprilato, dicaprato, dipelargonato y mezclas de dichos diésteres.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en

342344

28



1 el que los diésteres representados por la fórmula indicada constituyen del 95 al 100 % en peso del total de diésteres de polientileglicol de dicho disolvente.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que los diésteres representados por la fórmula indicada son diésteres de nonaetilenglicol cuyos grupos éster estan seleccionados entre el grupo formado por dilaurato ,caprato-caprilato, dicaprato, dipelargonato y mezclas de dichos diésteres.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que dichos grupos éster son dilaurato.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que dichos grupos ésteres son caprato-caprilato.

15 7. Un procedimiento de obtención de una preparación anestésica líquida en un recipiente para aerosoles, en el que dicha preparación está constituida esencialmente por una mezcla en una sola fase de un propulsor de clorofluralcano licuado y una solución de benzocaína en un disolvente a base de diéster de polietilenglicol , siendo dicho propulsor una mezcla de diclorodifluormetano con triclorofluormetano y conteniendo por lo menos el 70 % en peso de dicho diclorodifluormetano, empleándose de 1,5 a 2,5 partes en peso de dicho propulsor por cada parte de dicho disolvente, conteniendo la citada solución de benzocaína en disolvente el 20 10 % en peso, por lo menos, de benzocaína y estando constituido esencialmente dicho disolvente por diésteres de polietilenglicol; de los cuales por lo menos el 90 % en peso estan representados por la fórmula



342344

28



1 donde n es un número entero de 7 a 15 y R y R<sub>1</sub> son radicales alquilo que contienen de 7 a 11 átomos de carbono.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que los diésteres representados por la fórmula indicada son diésteres de nonaetilenglicol cuyos grupos ésteres están seleccionados entre el grupo formado por dilaurato, caprato-caprilato, dicaprato, dipelargonato y mezclas de dichos diésteres.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que los diésteres representados por la fórmula indicada constituyen del 95 al 100% en peso del total de diésteres de polietilenglicol de dicho disolvente.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que dichos grupos éster son dilaurato.

15 11. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que dichos grupos éster son caprato-caprilato.

20 12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA PREPARACION ANESTESICA LIQUIDA".

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

Madrid, 26 de junio de 1.967

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25

30