

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 84 970

NOME: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em D-
- 6230 Frankfurt/Main 80 República Federal da Ale
manha.

EPÍGRAFE: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FAR-
MACEUTICAS LÍQUIDAS CONTENDO POLÍMEROS EM BLO-
CO DE ÓXIDO DE ETILENO/ÓXIDO DE PROPILENO PARA
O CONTROLO DA FORMAÇÃO DE ESPUMA

INVENTORES: Dr. Karl-Detlef Schwabe.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.
República Federal da Alemanha em 30 de Maio de 1986,
sob o nº. P 36 18 217.6.

Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemã, (inventor: Dr. Karl-Detlef Schwabe, residente na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS CONTENDO POLÍMEROS EM BLOCO DE ÓXIDO DE ETILENO/ÓXIDO DE PROPILENO PARA O CONTROLO DA FORMAÇÃO DE ESPUMA".

Memória Descritiva

As composições farmacêuticas líquidas para administrar parentericamente que têm tendência a formar espuma são difíceis de preparar e de embalar e isso só é possível com grande perda de tempo. A preparação para a aplicação é também demorada porque é preciso esperar que a espuma se desfaça.

Uma solução para injeções que está recoberta superficialmente com espuma não pode ser administrada.

Os agentes anti-espumantes usuais para utilização nas composições farmacêuticas para administrar por via oral, tais como óleo de silicone ou octanol, por razões toxicológicas constituem um problema se forem usados nas composições farmacêuticas a ser usadas parentericamente. Além disso, estes aditivos podem originar turvações nas soluções para injeção. A Requerente descobriu surpreendentemente que vestígios dum agente tensoactivo do tipo de polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno originam um rápido desaparecimento da espuma.

Os polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno são usados como matéria prima ligeiramente espumificante

em detergentes de enxaguamento ou lavagem. As suas propriedades como agentes emulsionantes, como separadores de emulsões e como agentes molhantes já foram descritas. No entanto, a sua possibilidade de utilização como agentes anti-espumificantes não é no entanto conhecida.

A invenção refere-se portanto à utilização de polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno para o controlo de espuma em composições farmacêuticas líquidas, em especial, nas composições para administração por via parentérica.

Como polímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno é especialmente preferido polietileno/polipropileno-glicol 1800 (também designado PPG 1800). A utilização em composições farmacêuticas para administração por via parentérica é especialmente preferida. O agente anti-espumificante deve obedecer aos critérios de pureza correntemente impostas às substâncias auxiliares usadas nas composições farmacêuticas.

Os polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno são, em princípio, apropriados para o controlo de espuma em todas as composições farmacêuticas líquidas, em especial, aquosas. Evidentemente, as substâncias farmacêuticamente activas devem ser compatíveis com o polímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno empregado. As substâncias activas apropriadas são por exemplo derivados de cefalosporina como Cefpirom (HR 810) e derivados da penicilina como procaína-benzil-penicilina.

A presente invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas que contêm polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno para o controlo de espuma bem assim como o processo para a sua preparação.

A composição farmacêutica líquida contém cerca de 0,1 até 0,00001 % em peso de polímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno como, por exemplo, PPG 1800, de preferência, 0,01 - 0,0001 % em peso de PPG 1800.

O processo para a preparação das composições farmacêuticas caracteriza-se pelo facto de se introduzir o polímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno na substância activa sólida ou se impregnar esta com o polímero ou se adicionar o

polímero ao dissolvente.

Exemplo 1

Uma composição farmacêutica para fins de injeção que contém 1,23 gramas de sulfato de HR 810 e 0,22 g de Na_2CO_3 (isento de água), depois da dissolução em 10 mililitros de água, apresentou uma espuma que foi estável durante cerca de 5 minutos.

Se, em vez de água, se empregar uma solução aquosa de polietileno/polipropilenoglicol 1800, então a espuma desaparece praticamente logo a seguir à dissolução.

Pode obter-se o mesmo resultado se se utilizarem quantidades aproximadamente equivalentes de PPG 1800 com um componente ou com todos os componentes de substâncias sólidas, por exemplo, por precipitação em presença de PPG 1800, por adição de PPG 1800 à água de lavagem das substâncias sólidas precipitadas, por pulverização de solução de PPG 1800 sobre as substâncias sólidas com subsequente secagem. Além disso, pode-se obter o efeito de anti-espuma do PPG 1800 por impregnação de qualquer parte da embalagem primária (por exemplo, frascos para injeção e/ou rolhas de frascos para injeção) com PPG 1800.

Exemplo 2

Por causa da sua intensa formação de espuma, só dificilmente se pode embalar uma suspensão que contém 300 000 unidades internacionais/mililitro de procaína-benzilpenicilina. A suspensão com o volume dilatado por acção da espuma não concorda com os frascos para injeções previstos para a embalagem primária. A adição de apenas 0,001 % de PPG 1800 actua contra a formação de espuma, como mostra a seguinte Tabela.

Tabela

Suspensão	Massa volúmica (g/ml)	
	2 minutos depois de se sacudir	60 minutos depois de se

		sacudir
Isenta de PPG 1800	1,012	1,00
Com adição de 0,001 % de PPG 1800	1,041	1,055
Com adição de 0,01 % de PPG 1800	1,053	1,058

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas líquidas contendo polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno para o controlo da formação de espuma, caracterizado pelo facto de se aplicar um polímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno sobre a substância activa sólida ou se impregnar esta com o referido polímero e em seguida se dissolver num dissolvente apropriado ou se dissolver a substância activa num dissolvente em presença dum polímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a adição do polímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno se fazer numa proporção tal que se obtém uma concentração de 0,1 até 0,00001 %, de preferência, de 0,01 até 0,0001 % em peso na composição farmacêutica.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de as composições farmacêuticas serem composições farmacêuticas líquidas para administração por via parentérica.

patente foi depositado na República Federal Alemã em 30 de
Maio de 1986, sob o No. P 36 18 218.4

Lisboa, 29 de Maio de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of horizontal strokes followed by a large, sweeping loop on the right side.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS LÍQUIDAS CONTENDO POLÍMEROS EM BLOCO DE ÓXIDO DE ETILENO/ÓXIDO DE PROPILENO PARA O CONTROLO DA FORMAÇÃO DE ESPUMA"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de composições farmacêuticas líquidas contendo polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno para o controlo da formação de espuma, em especial, para administração por via parentérica, que compreende a adição de polímeros em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno às composições farmacêuticas de maneira que se obtenha uma concentração compreendida entre 0,1 e 0,00001 % em peso, de preferência, entre 0,01 e 0,0001 % em peso.