

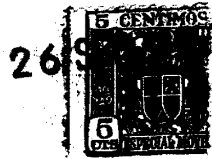
P.- 13.747

=====
A 13.638
Case U.S. 459.453

224152

26 SEP. 1951

224152



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de BRISTOL-MYERS COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 630 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América. por:

" UN METODO DE FORMAR UNA COMPOSICION FARMACEUTICA LAXANTE PARA ADMINISTRACION POR VIA ORAL "

=====

El presente invento se refiere a composiciones farmacéuticas laxantes hinchables, y sus fases más específicas a composiciones laxantes que comprenden un principio activo disperso en un diluyente inerte en



224152

tal concentración que proporcione una forma dosificada farmacéutica adecuada. El invento se refiere también a un procedimiento para el tratamiento del estreñimiento.

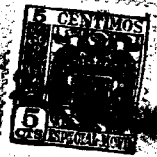
5 Es un objeto del presente invento crear composiciones laxantes hinchables nuevas que pueden ser recetadas en una forma farmacéutica que hace posible medidas de dosificación sustancialmente exactas.

10 Es otro objeto del invento crear composiciones laxantes hinchables nuevas que pueden administrarse en una forma conveniente, inerte, no gelificada que no harán efecto hasta que hayan atravesado el estomago y las cuales al entrar en el duodeno, se hacen sumamente viscosas, forman un gel, y funcionan eficazmente como un laxante por volumen.

15 Es un objeto adicional del invento crear composiciones laxantes hinchables nuevas que no están sometidas a las objeciones de los laxantes hinchables anteriormente conocidos, que tienen propiedades notables de espesamientos en una gama deseable de pH, y las
20 cuales pueden quedar disponibles en varias formas de dosis farmacéuticas.

Es también un objeto del invento crear un procedimiento que es seguro y eficaz para la corrección del estreñimiento.

25 Los laxantes han estado a disposición del público durante muchos años. Los laxantes actuales se consideran comprendidos en cuatro clases, según su modo de acción. En la primera clase están los denominados



224152

irritantes. Estas preparaciones, de las cuales la cáscara sagrada, el aceite de ricino, el aceite de croton y la fenoltaleina son los más corrientes, efectúan la acción laxante irritando las paredes intestinales para aumentar la contracción muscular lo cual da por resultado subsiguientemente una eliminación más rápida. Las propiedades objeccionables de estas preparaciones son bien conocidas y han conducido a críticas en su empleo por la profesión médica. La irritación causada por estas preparaciones conduce a dolor e inflamación de los delicados tejidos de los intestinos que pueden con el uso continuo dar lugar a ulceración de la mucosa intestinal.

La segunda clase es la de los denominados laxantes "salinos". Estos materiales atraen agua a los pasos intestinales y proporcionan así un volumen aumentado.

En la tercera clase de laxantes están los emolientes, de los cuales los más conocidos son el petróleo líquido (aceite mineral) y ciertos aceites vegetales. Estos laxantes actúan por su acción de lubricación y retraso de la deshidratación. Son quizá los menos efectivos de todas las clases de laxantes y evitan la absorción de materiales solubles en aceite, tales como las vitaminas solubles en aceite (Vitaminas A, D, E y K), por la pared intestinal.

La cuarta clase es la de los laxantes hinchables. Estas composiciones actúan aumentando el volumen del contenido del conducto intestinal y crean así



24 152

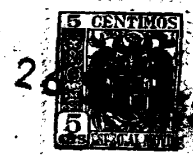
5 una masa mecánica aumentada sobre la cual pueda operar la acción peristál. Ejemplos de estos materiales que son bien conocidos son, agar-agar, salvado, carboximetilcelulosa (y en particular su sal de sodio), metilcelulosa y algunas de las gomas vegetales. En general, estos materiales proporcionan el volumen hinchándose cuando se ponen en contacto con agua.

10 Los laxantes hinchables de la técnica anterior, generalmente están expuestos a objeción debido a una acción de hinchazón incontrolable, pues se hinchan casi inmediatamente después de ponerse en contacto con fluidos acuosos y al llegar a los fluidos del estómago, a no ser que se evite dicha acción por la incorporación de glicerina o sorbitol como adición en el

15 laxante. Esta hinchazón en el estómago o bien causa molestia al usuario por un retraso en la eliminación de la cámara del estómago y una distensión resultante de las paredes del estómago, o el aumento de tamaño fuerza el alimento del estómago antes de que haya tenido oportunidad de digerirse propiamente. La extremidad inferior del estómago está constreñida por el esfínter pilórico. Este esfínter retrasa la descarga de alimentos

20 parcialmente digeridos desde el estómago a los intestinos y cuando se aumenta el tamaño del material en el estómago, el efecto retardador de los músculos pilóricos es vencido hasta cierto punto. Se sabe en casos extremos la hinchazón de la composición laxante ha llegado

25



224 152

a bloquear el paso pilorico.

5 Las ventajas de las composiciones laxantes hinchables del presente invento sobre las de la técnica anterior pueden ilustrarse por comparación con la carboximetilcelulosa. Las viscosidades de un sol acuoso al 1% de una clase de carboximetilcelulosa son sustancialmente las mismas a un pH de 3'0 y a 6'6. Para ambos pH la solución es una preparación líquida ligeramente espesada. Por otra parte, un sol acuoso al 1% según el presente invento es un fluido a un pH de 3'0 como se encuentra algunas veces en el estómago, pero al ajustar el pH a aproximadamente 6'6, o sea el que puede encontrarse en el intestino, se convierte en un gel. Esta gelificación proporciona una masa satisfactoria de una manera única que resulta meramente de los cambios en pH.

10

15

Las composiciones laxantes del presente invento no están sometidas a los defectos de la técnica anterior tales como se han descrito anteriormente. De hecho, las composiciones del invento parecen estar sustancialmente libres de reparos. Se gelifican para dar volumen en el intestino, pero permanecen fluidas en el estómago. El gel es de una consistencia blanda y lubrica el intestino. Quizás la propiedad más importante de las composiciones sea el notable cambio de un fluido líquido a un gel blando con cambios de pH que se encuentran normalmente al ir del estómago al duodeno. Las soluciones al pH del estómago en descanso son sumamente fluidas

20

25

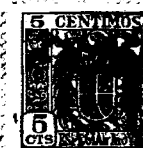


224152

5 pero al aumentar el pH al del conducto del intestino la viscosidad aumenta grandemente. Debido a este aumento en viscosidad pueden usaser adecuadamente d6sis mas peque-
ñas para producir resultados. Este resultado deseable se
10 obtiene sin el uso de una adici6n de alcohol polivalente tal como sorbitol y glicerol para retrasar la gelifica-
ci6n en el est6mago. Esta es una ventaja distintiva pue-
to que estas adiciones son irritantes gastro-intestina-
les. Aun cuando las nuevas composiciones son lubricantes
del intestino, no evitan la absorci6n de las vitaminas
solubles en aceite y alimentos solubles en aceite por las
paredes de los intestinos.

15 Una característica significativa de las composiciones del presente invento es su habilidad para formar volumen en el intestino solamente sin la propie-
dad concomitante indeseable de la absorci6n de agua que
los tejidos circundantes. Estas última propiedad está
unida a la irritaci6n de los delicados tejidos de los
intestinos y se desea su evitaci6n.

20 Las composiciones laxantes del presente invento son blandas y no causan irritaci6n. No se ha des-
cubierto toxicidad del sistema con estas composiciones.
No se degradan por cantidades moderadas de ácidos o al-
calis. Son estables al calor y resistirán el autoclave.
25 Las composiciones no tienen un sabor dulce daría nauseas
a los que deben tomar un laxante regularmente. Parece
que las composiciones no forman hábito.



224 152

5 Una característica esencial del presente invento es la provisión de una composición laxante hinchable, para administración oral, que comprende una sustancia activa que es sustancialmente límpida y fluida en el estómago y que forma un gel viscoso al pasar al duodeno. La sustancia activa es también no-toxica, no-irritante, y es un material polímero que forma un sol coloidal en agua.

10 Una forma de las composiciones laxantes del presente invento contienen como principio activo un polímero coloidalmente soluble en agua de ácido acrílico con enlaces transversales con aproximadamente 0'75% a 1'5%, y preferentemente alrededor de 1%, en peso de alil sacarosa.

15 Un polímero coloidalmente soluble en agua de ácido acrílico, particularmente adecuado para su empleo en el invento, es un polímero coloidalmente soluble en agua de ácido acrílico con enlaces transversales es un polvo seco blanco que se dispersa en agua para dar
20 en un sol acuoso al 1% un pH de alrededor de 3'0 o inferior para formar una suspensión coloidal. A un pH de por encima de 4'5, el polímero, mientras que es aun coloidalmente soluble, forma un gel hidrófilo de gran viscosidad. De esperimentos hasta ahora llevados a cabo, parece ser que la gelificación máxima de un sol al 1% tiene
25 lugar a un pH de aproximadamente 6'0. A este pH, el gel es tan viscoso que al pasar de la viscosidad mínima

SÉP. 1952



224 152

a un pH de 3'0, ó inferior, a la viscosidad máxima a un pH de alrededor de 6'0 el valor de la viscosidad aumenta tanto que la viscosidad no puede ser determinada con precisión, aunque se cree que el aumento es de más de 1.000 veces.

5

Se encontró que cuando un polímero deseable de ácido acrílico con enlace transversal, considerado para su uso en el invento, se dispersaba hasta el punto de un sol acuoso del 1% a 24°C, daba un pH de 3'0 y una viscosidad de 24'0 centipoises. Cuando se ajustó el pH de esta solución coloidal a aproximadamente 3'6 con un alcali diluido, la viscosidad aumentó a 264'0 centipoises. Cuando se aumentó aún más el pH hasta aproximadamente 4'3, la viscosidad aumentó hasta aproximadamente 6'500 centipoises. Al aumentar el pH a aproximadamente 6'0, donde se cree que ocurre la gelificación máxima, el gel resultante se hace firme y es tan viscoso que su viscosidad es casi imposible de medir. Este gel coloidal tiene las propiedades "hinchantes" deseables para fines laxantes. Cuando se disminuye el pH del gel coloidal o sol, se observa que la viscosidad disminuye. Cuando se reduce el pH por debajo de 3'0 la viscosidad no disminuye materialmente por debajo del valor relativamente bajo de 24 centipoises observando con este pH. Los datos de viscosidad citados se obtuvieron por medio de un viscosímetro de Brookfield.

10

15

20

25

Una forma del polímero de ácido acrílico



224152

con enlace transversal que contiene 1% de enlazador de
sacarosa de alilo deseable para su empleo en el invento
es un polvo seco blanco, que no tiene punto de fusión.
En lugar de fundir cambia de color a aproximadamente
5 190°C y se hace completamente oscuro a alrededor de 200°C.
Tiene un peso específico de 1.40 a 25°C y un índice de
refracción de 1.52 a la misma temperatura cuando se le
compara con la línea "D" de sodio. El material es sustan-
cialmente no-tóxico, inodoro, incoloro y podría decirse
10 que tiene un sabor ligeramente agrio. Cuando se disper-
sa el polímero en agua en la medida en que se forma un
sol de 1% se encuentra que da un pH a la solución de a-
proximadamente 3.0.

Los polímeros de ácido acrílico con en-
15 lace transversal deseables para su empleo en las composi-
ciones del invento se consideran que son coloidalmente
solubles en agua, o "que forman soles", y se describen
aquí como tales. Aunque sus soles acuosos pueden no con-
tener materia en suspensión que se deposita al reposar,
20 no son verdaderas soluciones en el sentido cristaloides y
podrían describirse mas exactamente como suspensiones o
soluciones coloidales. Aunque nada del material se depo-
sitará al dejarlo en reposo, si se somete a ultracentri-
fugación, la mayoría de este material, por ser de natura-
25 leza coloidal, puede separarse de su solución o suspensión
coloidal. Estos soles acuosos dan el "efecto Tyndall"
característico de las dispersiones coloidales acuosas.



26

224 152

Debiõ a su viscosidad menor cuando se di-
suelve en agua, se prefiere emplear el polímero con en-
lace transversal coloidalmente soluble en agua de ácido
acrílico en su forma ácida mejor que como una sal de al-
5 cali o de otro metal, que puede prepararse del polímero.
La forma ácida tiene también ventajas para gente que ne-
cesita el uso regular de laxantes y que están también a
régimen libre de sodio. Así las composiciones del inven-
to hacen posible una preparación que no introduce sodio
10 en le cuerpo. Cuando una composición que contiene el po-
límero, coloidalmente soluble en agua, de ácido acrílico
con enlace transversal con 1% de alil sacarosa se admi-
nistra oralmente al usuario, pasa casi inmediatamente al
estómago, el cual tiene normalmente un pH de alrededor
15 1'7 a 2, por lo menos cuando está relativamente vacío.
Adicho pH (o de hecho a cualquier otro pH por debajo de
3'0) el polímero comunica poca viscosidad al contenido
del estómago, puesto que ocurre poca gelificación a es-
te pH. Por esta razón se prefiere que el pH de las com-
20 posiciones se halle tan cerca como sea conveniente de
esta cifra. En soles acuosos a este pH la viscosidad es
solamente ligeramente mayor que la del agua. Al pasar el
píloro del estómago y al entrar en el duodeno, el valor
aumentado en pH da por resultado un fenómeno drámatico
25 de gelificación con un aumento enorme en la viscosidad.
Este aumento en la viscosidad proporciona masa al conduc-
to del intestino y aumenta el volumen mecánico sobre el



224 152

5 puede operar la acción peristáltica de los músculos del
intestino. Al mismo tiempo que el polímero, coloidalmen-
te soluble en agua, de ácido acrílico con enlace trans-
versaa con 1% de alil sacarosa se gelifica, actua para re-
10 tener líquido en aa conducto del intestino. De hecho un
gel de 1% del polímero a pH de 7'0 retuvo su contenido
de agua contra centrifugación a una fuerza igual a 20.000
veces la de la gravedad. Esta función ayuda materialmen-
te a aumentar la masa en las intestinos. Debido a la fal-
ta deseable de propiedades tóxicas, el gel pasa desde el
15 conducto del intestino y se elimina sin incidente ulte-
rior.

Cuando el estómago está lleno de alimento
el pH de los fluidos del estómago puede aumentar hasta
15 4'5 o aún hasta 5'0. Por lo tanto, las composiciones la-
xantes hinchables del invento se administran preferente-
mente en el momento en que el usuario tiene el estómago
relativamente vacío.

20 El presente invento considera una compo-
sición de un diluyente inerte que tiene dispersado en el
mismo un polímero de ácido acrílico con enlace transver-
sal, coloidalmente soluble en agua. Entre las compo-
siciones consideradas están los soles líquidos o suspen-
siones coloidales acuosas, granulaciones y composiciones
25 de pastillas.

El diluyente empleado en las nuevas com-
posiciones es con preferencia uno que es inerte en el

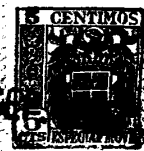


23

224152

5 sentido de que no produce un efecto incómodo al usuario o sobre el ingrediente activo. Por ejemplo, aunque pueden emplearse cantidades pequeñas de ácido alcali para ajustar el pH de sus soles, no se considera que el diluyente tenga un efecto hidrolítico, descomponente o enojoso sobre el ingrediente activo.

10 Al preparar las composiciones laxantes hinchables del invento, es frecunetemente deseable incorporar uno o más de los denominados "agentes de precipitación", los agentes de precipitación pueden ser cualesquiera sales que son bien conocidas por el químico para este fin. Estos agentes ayudan a suprimir las propiedades de gelificación de un sol acuoso de un polímero coloidal, con enlace transversal, de ácido acrílico. Así
15 puede añadirse un cloruro de metal alcalino un citrato de metal alcalino, varias sales alcalinas de fosfatos, o las sales solubles en agua de los ácidos clorídrico, cromhídrico, fósforico, cítrico y sulfúrico, etc. Para pacientes que guardan una dieta denominada "dieta libre de
20 sal", pueden usarse sales de amonio y potasio mejor que las de sodio. Usando estos agentes de precipitación, la gelificación del polímero con enlace transversal de ácido acrílico se retarda aún más hasta que pasa el estómago y entra en el duodeno. Puede también ser ventajoso
25 emplear como agentes de precipitación aquellas sales que, bien solas, o en combinación con otras sales, poseen propiedades de tamponamiento. Así por el empleo de estas



20 S

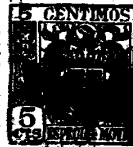
224152

sales es posible ayudar a mantener el pH en el valor óptimo para evitar la gelificación prematura.

5 Se ha descubierto que una dosis deseable de un polímero de ácido acrílico con enlace transversal con sustancialmente 1% de alil sacarosa es una cantidad de aproximadamente 1 gramo. Así es ventajoso proporcionar composiciones que pueden medirse fácilmente para dar una forma unitaria de dosis de la composición laxante.

10 Una forma deseable de una composición laxante hinchable según el presente invento comprende un sol acuoso o dispersión de un polímero de ácido acrílico con enlace transversal. Esta composición puede tener deseablemente la forma de un sol acuoso del 5% que tiene
15 un pH de alrededor de 3'0, y puede además contener agentes de precipitación que ayudan a tamponar el pH al del sol del 1% de polímero con enlace transversal de ácido acrílico que es alrededor de 3'0 a 3'5, con preferencia a un pH de alrededor de 3'3. Se puede añadir materia colorante y aromatizante según se desee. Se ha observado
20 que la mayoría de los materiales aromatizantes y colorantes producen poco o ningún efecto en el pH de la solución resultante.

25 El invento comprende también una granulación de polímero con enlace transversal de ácido acrílico con una goma coloidal, tal como gelatina, goma de acacia, goma tragacanto, pectina u otras gomas vegetales o biológicas. Se prepara la granulación mezclando



224 152

5 el polímero de ácido acrílico con enlace transversal con el diluyente de goma en presencia de cloroformo y acetona. Después de mezclar completamente los materiales el cloroformo y la acetona se expulsan por el uso de calor en una estufa de secado. Aunque las gomas son los diluyentes preferidos para las granulaciones, pueden emplearse otros materiales, tales como almidón, talco, terra alba, etc, para proporcionar cuerpo.

10 Las granulaciones, como se describen arriba, pueden también usarse en la preparación de tabletas, que es otra forma de las composiciones del presente invento. Además de los materiales contenidos en la granulación, pueden usarse otros diluyentes inertes, tales como almidón, talco etc, para proporcionar cuerpo. En la
15 preparación de las composiciones en tabletas del invento es deseable que no se empleen materiales o diluyentes que eviten la desintegración de la tableta. Puede usarse cualquier diluyente ó sólido inerte, inocuo, no-tóxico, que dé las propiedades físicas deseadas.

20 Puesto que una dosis unitaria de un gramo de ingrediente activo ha sido encontrada adecuada, es deseable proporcionar una composición que puede medirse fácilmente en una unidad que proporcione un gramo de un polímero de ácido acrílico con enlace transversal adecuado. Así puede ser deseable una suspensión coloidal acuosa
25 al 5%, puesto que una dosis de una cucharada grande (aproximadamente 20 gramos) proporcionará un gramo del



26

224 152

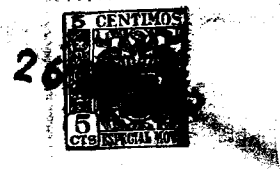
5 ingrediente activo. Una granulaci3n que contiene alrededor de 91% de ingrediente activo deberia ser administrada en una dosis de 1'1 gramos. Una tableta que contiene el 72% del ingredinete activo puede ser hecha para que contenga 0'7 gramos de la composici3n, siendo la d3sis requerida de dos tabletas.

10 El presente invento tambi3n implica un procedimiento nuevo de corregir el estreñimiento el cual comprenden administrar al sujeto una nueva forma de la composici3n laxante hanchable que puede, por ejemplo, ser una suspensi3n acuosa coloidal, granulaci3n seca o tableta. Se ha encontrado que una d3sis deseable de esta es la que proporciona alrededor de 1'0 gramo de polimero de 3cido acrilico con enlace transversal.

15 A fin de describir mas claramente la naturaleza del presente invento, se describir3n en lo que sigue ejemplos especificos que ilustran la preparaci3n de composiciones quimicas. Deberia comprenderse sin embargo, que esto se hace solamente a modo de ejemplo y que no se intenta ni desvirtuar el alcance del invento ni limitar el 3mbito de las reivindicaciones adjuntas. A no ser que se especifique de otra manera, las cantidades de los materiales se refieren en t3rminos de partes por peso.

EJEMPLO I

25 Soluci3n coloidal acuosa del 5% de Polimero de 3cido acrilico con enlaces transversal.



224 152

	Polímero soluble en agua de ácido acrílico con enlace transversal con 1% de alil sacarosa.	5	%
	Fosfato de potasio dihidrogenado.	2	%
	Fosfato dipotásico hidrogenado.	0'5	%
	Sacarina soluble.	0'06	%
5	Agua.	92'44	%

Una suspensión coloidal acuosa de la composición arriba citada se preparó incorporando los ingredientes relacionados arriba en la concentración citada mezclando los sólidos con la cantidad requerida de agua. Las dos sales de ácido fosfórico se añaden para producir una suspensión más límpida y para ajustar el pH. Esta composición puede tener, como ingredientes añadidos, materiales colorantes y aromatizantes para proporcionar el aspecto y gusto deseado. Esta composición tiene un pH de alrededor de 3'3 y tiene un gusto ligeramente salado, al cual no puede ponerse objeción. Debería notarse que la composición no contiene sodio y es así un modo ventajoso de suministrar un laxante al que no podrá ponerse objeciones por personas que guarden una dieta sin sodio. Esta forma de administración se recomienda en dosis de una cucharada sopera (o alrededor de 20 gramos) que proporcionará una dosis de alrededor de 1 gramo del polímero activo con enlace transversal de ácido acrílico. Esta composición proporciona una preparación fluida de baja viscosidad que solamente al entrar en el duodeno se dilata grandemente para proporcionar gran masa.



224152

EJEMPLO II

Granulación seca de polímero de ácido acrílico con enlace transversal

Polímero soluble en agua de ácido acrílico con enlace transversal con el 1% de alil sacarosa	91 %
Gelatina	9%

5 Se hace una composición que contiene los ingredien-
tes anteriores en la concentración citada mezclando ge-
latina fina en la cantidad citada con la cantidad requere-
da de polímero de ácido acrílico con enlace transversal. Esta mezcla, después de mezclarse completamente, se
tritura con una mezcla de cloroformo y acetona. La com-
10 posición se secan y se separan el cloroformo y la acetona calentando en una estufa de secado por aire caliente. Pueden añadirse otros materiales cuando se desee, tal
como las sales de fosfato, agentes precipitantes como se
describen en el ejemplo I, que ayudarán a producir una
15 suspensión más límpida cuando el producto granular sea dispersado en agua antes de la administración. Pueden
añadirse materiales colorantes y de sazonomiento para
hacer el producto más atractivo al usuario. Una dosis
de alrededor de un gramo de polímero con enlace trans-
20 versal de ácido acrílico puede obtenerse dispersando aproximadamente 1'1 gramos de granulación. Esta dosis se
puede dispersar exactamente volumétricamente teniendo
en cuenta el hecho que la mitad de una cucharadita de



224 152

café de polímero con enlace transversal de ácido acrílico que tiene un tamaño de partícula de entre 8 y 16 mallas, y sin diluyente, pesará aproximadamente 1'1 gramos.

EJEMPLO III

Fórmula de las tabletas

5	Pectina	3%
	Almidón	25%
	Polímero soluble en agua de ácido acrílico con enlace transversal con 1% de alil sacarosa.	72%

10 Puede prepararse una formulación de tableta adecuada mezclando la pectina y el polímero de ácido acrílico con enlace transversal en las cantidades citadas y añadiendo a esta mezcla y mezclando vigorosamente una cantidad requerida de polvo de almidón seco. Pueden emplearse cloroformo y acetona al preparar la granulación de acuerdo con los procedimientos usuales de granular las tabletas. Después de la mezcla completa se seca la granulación para separar el cloroformo y la acetona, y se hacen entonces las tabletas. A fin de suministrar una tableta que proporcione una dosis de aproximadamente 1 gramo de polímero, con enlace transversal, de ácido acrílico la tableta debería contener 1'39 gramos de la granulación total.

25 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América con fecha 30 de Septiembre de 1954, bajo el número 459.543, se



26 SEP 1952

224 152

acoje a los beneficios establecidos por el artículo 51 del Vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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

10 1º.- Un método de formar una composición farmacéutica laxante para administración oral, que comprende mezclar un portador con una sustancia activa que forma un sol sustancialmente límpido y fluido en el estómago y que forma un gel viscoso al pasar al duodeno.

15 2º.- Un método según se reivindica en el punto 1, caracterizado porque la citada sustancia activa es un material polímero estable, no tóxico, no irritante, soluble en agua coloidalmente, preferentemente capaz de formar el citado sol acuoso sustancialmente límpido y fluido a un pH de por debajo 4'5 y dicho gel viscoso a un pH por encima de 4'5.

3º.- Un método según se reivindica en el



26 SEP.

224152

punto 1, caracterizado porque la citada sustancia activa es un polímero de ácido acrílico, con enlace transversal, soluble en agua coloidalmente, con preferencia enlazado transversalmente con alrededor de 0'75% a 1'5% de alil sacarosa.

5

42.- Un método según se reivindica en los puntos 1, 2 ó 3, caracterizado porque incluye la incorporación de un agente de precipitación como una sal de alcali, en la mezcla.

10

52.- Un método de formar una composición farmacéutica laxante para administración por vía oral.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

15

La presente Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sóla de sus caras.

Madrid, 26 SEP. 1955

P. A.
Alberto de Elizaburu
Por Poder
[Handwritten Signature]

C/rg.