

PATENTE DE INVENCION



CIBA. Case 3438/ 1 + 2.

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento de obtención de ^{nuevos} excipientes medicinales"

=====

SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, entidad suiza,
domiciliada en BASILEA, Suiza.

=====

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de obtención de excipientes o vehículos medicinales formados para aplicación por vía rectal o vaginal, especialmente supositorios, barritas medicinales y bolas vaginales.

5.

Como es sabido, por ejemplo, los supositorios se obtienen mediante fusión o prensado de las grasas utilizadas como vehículos medicinales que funden a la temperatura del cuerpo, tales como manteca de cacao, grasas hidradas y bases de grasa sintéticas o hidrógenos solubles

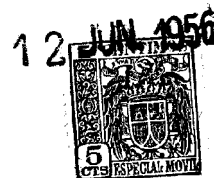
10.



en secreciones rectales, como pituitas naturales o sintéticas, gelatinas, óxidos polietilénicos, etc., o también emulsiones de ambos tipos.

- Todos estos tipos base presentan ciertas desventajas que limitan su empleo. Los supositorios grasientos son especialmente sensibles al calor, es decir, que durante el almacenamiento corren el peligro de ponerse rancios y pueden, por ejemplo en zonas tropicales, ser totalmente inutilizables debido a su bajo punto de fusión; en determinados casos, además presentan propiedades de resorción muy malas. Las desventajas de los supositorios de base acuosa son, ante todo, su limitada conservación así como la pérdida de agua durante su almacenamiento. Asimismo se ha comprobado que tales bases causan irritaciones y tienen una absorción insuficiente de los medicamentos allí contenidos. En las emulsiones antes mencionadas están generalmente presentes las desventajas de ambos tipos.

- Para evitar estos inconvenientes, se ha procedido en algunos casos a utilizar otras bases; sin embargo, se ha demostrado muy a menudo, que tales sustancias presentan en su lugar otros inconvenientes, por ejemplo, que irritan el intestino. Por lo demás, hasta la fecha no se conocían supositorios que con la utilización de materias eficaces cristalinas, de fusión relativamente baja, se lograrán obtener resultados satisfactorios en su utilización terapéutica. Tales materias eficaces se funden y disuelven parcialmente durante la fabricación de los supositorios y cristalizan a continuación, al enfriar o durante su almacenaje, en forma de cristales gruesos o



en forma de conglomerados, de manera que, debido a su pequeña superficie, la absorción por el intestino es o muy lenta o nula en absoluto.

- Se ha descubierto ahora que se pueden obtener
5. excipientes o vehículos medicinales formados para su aplicación por vía rectal o vaginal, exentos de tales inconvenientes, si una solución o suspensión de sustancias vehículo, sólidas, liófilas, no tóxicas y que no irriten los órganos y tejidos, con las materias eficaces
 10. deseadas y, en caso dado con materiales excipientes, se someten a congelación, se les dá una forma adecuada para su aplicación por vía rectal o vaginal y el preparado, ya formado y congelado, se somete al secado de congelación.
 15. Como sustancias excipientes sólidas, liófilas, se utilizan aquellas que en las secreciones rectales o vaginales se regeneran totalmente y con ellas forman, en brevísimo espacio de tiempo, a ser posible, sin hincharse, soluciones o suspensiones, en primer lugar sustancias altamente
 20. moleculares que en agua formen sol y gel. Son adecuadas, por ejemplo, gelatina, materias pituitas naturales y sintéticas, óxidos polietilénicos y sus derivados, hidratos de carbono de alta y baja molecularidad y sus derivados, tales como féculas, dextrina, glucosa, lactosa, sacarosa,
 25. compuestos de silicio y aluminio como ácido silícico o hidróxido de aluminio.

- Las proporciones de solubilidad de estas sustancias se pueden adaptar a las condiciones de resorción deseadas, seleccionando en forma adecuada las materias excipientes y acompañantes, así como las mezclas de estas materias. Según
- 30.

12 JUN 1956



el fin que se desee obtener se pueden agregar uno o varios componentes eficaces.

Como agente de suspensión o disolvente se utiliza principalmente agua,

5. De acuerdo con la presente invención se vierte la solución o suspensión de la substancia vehículo liófila, del material eficaz y agentes redificadores o regeneradores, y de conservación, en una forma, por ejemplo en la de los supositorios, barritas almendras y esferas y se enfria

10. a una temperatura hasta que la solución se solidifique, pudiendose entonces retirar la forma o molde. El preparado congelado y formado se sigue secando en vacío, especialmente en alto vacío, a temperaturas por bajo del punto de congelación de la solución hasta que la forma existente se

15. siga manteniendo aún bajo temperaturas normales. Se puede calentar entonces a una temperatura superior con objeto de retirar agentes de solución o suspensión que aún pudieran existir.

20. De esta forma se obtienen excipientes o vehículos medicinales cuyas materias componentes se encuentran en repartición especial análoga a la de las suspensiones o soluciones, es decir, en tal concentración y repartición especial como pudiera corresponder a la de los mencionados materiales en forma de solución o suspensión. Las materias

25. eficaces quedarán, por lo tanto, repartidas en un cuerpo sólido de manera que queda garantizada una redificación favorable en la secreción rectal o vaginal y una excelente resorción.

30. La resistencia térmica de los vehículos medicinales así obtenidos es considerablemente superior, por ejemplo, a



la de los supositorios hasta ahora conocidos, pudiéndose utilizar estos por lo tanto bajo condiciones tropicales. Prácticamente no presentan efectos de envejecimiento por lo que son de excelente almacenamiento y duración.

5.

Otra ventaja del procedimiento de fabricación objeto de la presente invención, consiste en que permite fabricar vehículos o excipientes medicinales para aplicación rectal o vaginal en los que también se pueden encontrar materias eficaces cristalinas de bajo punto de fusión en forma muy repartida y por lo tanto de fácil resorción. Como más arriba se especificó, esto no era posible con los correspondientes supositorios de fabricación hasta ahora usual.

10.

15.

El invento se describe con más detalle en los ejemplos que figuran a continuación.

Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1 -

20.

44 g. de gelatina se disuelven en 1800 g. de agua destilada por esponjamiento. La solución se mezcla con 198 g. de óxido polietilénico, peso mol. 6000 y 66 g. de ácido silícico coloidal. A esta solución se añaden 10 g. de fenilciclohexiloxi-ácido acético-

25.

dietiloaminoetiloéster-metilato de bromo y se disuelve, sin calentar, a aproximadamente 25°. A continuación se complementa con agua hasta un total de 2200 g. y la solución homogénea se vierte en moldes de 2,2 g. de capacidad, a una temperatura de 25°. Las formas o moldes

30.

se enfrían a continuación hasta -20° y después de 40 minutos



- se retiran las formas de la masa de los supositorios sólidamente congelada y se someten a continuación a un secado por congelación en el aparato de secado por congelación, previamente enfriado, en un alto vacío de 10^{-2} hasta 10^{-3} Torr a una temperatura inicial de -20° , que se aumenta después lentamente. Las formas totalmente secas, se sacan de este aparato después de un tiempo de secado de aproximadamente 20 horas a una temperatura final de 35° , de manera que en un supositorio en cuestión queda como contenido:

15.	Fenilciclohexiloxi-ácido acético-dietiloaminoetilo- éster-metilato de bromo 10 mg. Oxido polietilénico 6000 198 mg. Gelatina 44 mg. Acido silícico coloidal 66 mg.
	Total 318 mg.

EJEMPLO 2 -

20. 20 g. de gelatina se disuelven por esponjamiento en 1000g. de agua.
25. 1000 g. de imida de ácido α -fenilo- α -etilo-glutárico se friccionan con 11 g. de monoestearato de polioxietilenosorbitan y la solución de gelatina-agua hasta formar una suspensión homogénea. Finalmente se disuelven 55 g. de óxido polietilénico 6000 en la suspensión y se rellena con agua destilada hasta un total de 2200 g. La suspensión homogénea se llena en las formas de supositorios, se congela a -20° y se sigue trabajando como se ha indicado en el ejemplo 1, de manera que, después del secado por congelación se obtiene
- 30.



un supositorio de la siguiente composición:

	Imida de ácido α -fenilo- α -etilo- glutárico	1000 mg.
	Oxido polietilénico 6000	55 mg.
5.	Gelatina	20 mg.
	monoestearato de polioxietileno- sorbitan	11 mg.
	Total	1086 mg.

EJEMPLO 3 -

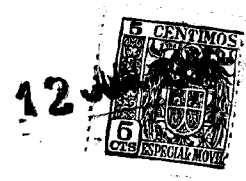
10. 28 g. de gelatina se disuelven por esponjamiento en 1200 g. de agua.

15. 150 g. de 5'-cloro-7-yodo-8-oxi-quinolina y 350 g. del producto de condensación de 2-sulfanilamido-tiazol y formaldehido se elaboran con una parte de la solución de gelatina hasta obtener una suspensión homogénea. A continuación se mezcla con la restante solución de gelatina y con 100 g. de lactosa, 12 g. de polioxietileno-sorbitan-monolaurato y 60 g. de óxido polietilénico.

20. [Peso mol. 20000]. Finalmente se rellena con agua hasta 2000 g. La mezcla homogénea se vierte a aproximadamente 30° en formas vaginales correspondientes que inmediatamente se congelan a -20°. Las masas ovoides congeladas se extraen de las formas y como se ha mencionado en el ejemplo 1 se someten a un secado de congelación. Se obtienen así

25. ovoides de la siguiente composición:

	5-cloro-7-yodo-8-oxi-quinolina	150 mg.
	Producto de condensación de 2-sulfanil-amido-tiazol y formaldehido	350 mg.
30.	Lactosa	100 mg.



Gelatina	28 mg.
Polioxietilenosorbitanmono-	
laurato	12 mg.
Oxido polietilénico 20000..	<u>60 mg.</u>
Total....	700 mg.

15.

EJEMPLO 4 -

100 g. de glucosa, 100 g. de lactosa, 20 g. de ácido bórico y 5 g. de β -feniloetilo-dimetilo-dodecilo-bromuro amónico se disuelven en 925 g. de agua destilada.

10.

En esta solución se suspenden por homogeneización en forma igualada 500 g. de un producto de condensación de 2-sulfanilamidotiazol y formaldehido así como

250 g. de 5'-cloro-7-yodo-8-oxiquinolina. La mezcla homogénea se vierte a temperatura ambiente en formas vaginales

15.

correspondientes, previamente enfriadas, que inmediatamente se congelan a -25°. Las masas ovoides congeladas se someten

como se ha descrito en el ejemplo 1 junto con las formas al secado por congelación. Después de retirar las formas

de los ovoides se obtienen ovoides de la siguiente composición:

20.

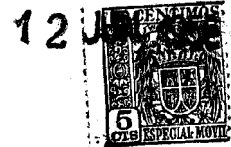
Glucosa	100 mg.
Lactosa	100 mg.
Acido bórico	20 mg.
β -feniloetilo-dimetilo-dodecilo-	
bromuro-amónico	5 mg.
2-sulfanilamidotiazol y formaldehido	500 mg.
5-cloro-7-yodo-8-oxiquinolina	<u>250 mg.</u>
Total..	975 mg.

25.

EJEMPLO 5 -

30.

44 g. de gelatina se disuelven por esponjamiento



en 1700 g. de agua destilada. La solución se mezcla con 198 g. de óxido polietilénico (Peso mol. 6000), 66 g. de ácido silícico coloidal y 110 g. de etanol al 95%.

- 5. A esta solución se agregan 10 g. de ácido feniloxiciclohexiloxiacético-dietiloaminoetilo-estermetilato de bromo y se disuelve sin calentar a aproximadamente 25°. A continuación se complementa con agua hasta un total de 220 g. y la solución homogénea se vierte en moldes o formas, previamente enfriados, con una capacidad de 2,2 g. a temperatura ambiente. A continuación se enfrían las formas a -35°, después de 40 minutos, se retira de las formas la masa de supositorios congelada y en el aparato de secado por congelación previamente enfriado se sometan al secado por congelación en un alto vacío de 10⁻² hasta 10⁻³ Torr con una temperatura inicial de -20° que se vá aumentando lentamente. Las formas totalmente secas se extraen después de un tiempo de secado de aproximadamente 20 horas a una temperatura final de 35° de dicho aparato, de manera que en un supositorio están contenidos:

	Acido feniloxiciclohexilo-oxiacético-dietiloaminoetiloester-metilato de bromo	10 mg.
	Oxido polietilénico	198 mg.
25.	Gelatina	44 mg.
	Acido silícico coloidal	66 mg.
	Total	318 mg.

N O T A

- 30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,



- debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente suizas Nos: 21899 de 8 de julio de 1955 y 33695 de 28 de mayo de 1956, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de nuevos excipientes medicinales"; caracterizándose por lo siguiente:
5. 1º.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, para aplicación por vía rectal o vaginal, caracterizándose por el hecho de que,
10. 15. soluciones o suspensiones de sustancias vehículo, sólidas, liófilas, no tóxicas y no irritantes para los órganos y tejidos, junto con el material eficaz, se someten a una congelación, se les dá una forma adecuada para su aplicación por vía rectal o vaginal y los preparados congelados y formados se someten a un secado de congelación.
20. 2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se utilizan como sustancias vehículo o excipientes, y liófilas, sustancias de alta molecularidad que en agua formen sol y gel.
25. 3º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 2ª, caracterizándose porque como sustancia vehículo sólida y liófila se utiliza gelatina.
30. 4º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 2ª, caracterizándose porque como sustancias excipientes o vehículo



sólidas y liófilas se utilizan pituitas naturales o sintéticas.

5. 5º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 2 caracterizándose porque como sustancias vehículo sólidas y liófilas se utilizan óxidos polietilénicos que con agua formen sol y gel, o sus derivados.

10. 6º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 2ª, caracterizándose porque como sustancias vehículo sólidas y liófilas se utilizan hidratos de carbono de alta molecularidad o sus derivados.

7º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 2ª, caracterizándose porque como sustancias vehículo sólidas y liófilas se utilizan hidratos de carbono de baja molecularidad o sus derivados.

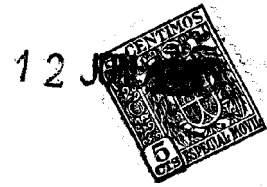
15. 8º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 7ª, caracterizándose porque como sustancia vehículo sólida y liófila se utiliza lactosa.

20. 9º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 7ª, caracterizándose porque como sustancia vehículo sólida y liófila se utiliza glucosa.

10º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 2ª, caracterizándose porque como sustancia vehículo sólida y liófila se utiliza ácido silícico coloidal.

25. 11º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque como sustancias vehículo sólidas y liófilas se utilizan mezclas de las sustancias mencionadas en las reivindicaciones 3ª - 10ª.

30. 12º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 11ª, caracterizándose porque las soluciones o suspensiones



se vierten en moldes o formas de supositorios y los preparados congelados y formados se someten a un secado por congelación.

5. 13^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 11^a, caracterizándose porque las soluciones o suspensiones se vierten en moldes o formas vaginales y los preparados congelados y formados se someten a un secado por congelación.

10. 14^a.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, para aplicación por vía rectal o vaginal, caracterizándose porque como sustancia vehículo sólida y liófila contienen una sustancia no tóxica y que no irrita los órganos y los tejidos, en tal concentración y repartición espacial como corresponde a la de los mencionados materiales en solución o suspensión.

15. 15^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 14^a, caracterizándose porque como sustancia vehículo, sólida, liófila y no tóxica contiene sustancias que no irritan los órganos y tejidos y que con agua forman sol y gel, en tal concentración y repartición espacial como corresponde a la de los mencionados materiales en solución o suspensión.

20. 16^a.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, formados para aplicación por vía rectal o vaginal que como vehículos contienen gelatina en tal concentración y repartición espacial como la que corresponda al mencionado material en solución o suspensión.

30. 17^a.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, formados para la aplicación por vía rectal o vaginal que como materia vehículo



contiene pituitas naturales o sintéticas en tal concentración y repartición espacial como la que correspondería a los mencionados materiales en solución o suspensión.

5. 18º.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, formados para la aplicación por vía rectal o vaginal, caracterizándose porque como vehículos contienen óxidos polietilénicos o sus derivados en tal concentración y repartición ^{espacial} como la que corresponde a los mencionados materiales en solución o suspensión.

10. 19º.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, caracterizándose porque, formados para la aplicación por vía rectal o vaginal, contienen hidratos de carbono en tal concentración y repartición espacial como la que correspondería a los mencionados materiales en solución o suspensión.

15. 20º.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes medicinales, formados para la aplicación por vía rectal o vaginal, caracterizándose porque como vehículos contienen glucosa en tal concentración y repartición espacial como la que correspondería al mencionado material en solución o suspensión.

20. 21º.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, formados para la aplicación por vía rectal o vaginal, caracterizándose porque como vehículo contienen lactosa en tal concentración y repartición espacial como la que correspondería al mencionado material en solución o suspensión.

25. 22º.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, formados para la aplicación por vía rectal o vaginal caracterizándose
- 30.



porque como vehículos contienen ácido silícico en tal repartición y concentración espacial como la que correspondería al mencionado material en solución o suspensión.

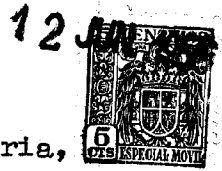
5. 23ª.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales, formados para la aplicación por vía rectal o vaginal, caracterizándose porque como vehículos contienen mezclas de las sustancias vehículo mencionadas en las reivindicaciones 17ª - 25ª, en tal concentración y distribución espacial como la que correspondería a los mencionados materiales en solución o suspensión.

10. 24ª.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales formados como supositorios para la aplicación por vía rectal o vaginal, caracterizándose porque como materia vehículo contienen sustancias sólidas y liófilas, no tóxicas y que no irritan los órganos y los tejidos, en tal concentración y distribución espacial como la que correspondería a los mencionados materiales en solución o suspensión.

15. 25ª.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes o vehículos medicinales en forma de bolitas, para su aplicación vaginal, caracterizándose porque como materia vehículo contienen sustancias sólidas no tóxicas, liófilas y que no irritan los órganos ni los tejidos, en tal concentración y distribución espacial como la que correspondería a los mencionados materiales en solución o suspensión.

20. 26ª.- Procedimiento de obtención de nuevos excipientes medicinales; tal y como queda

30.



substancialmente descrito en la presente memoria,
consta de quince hojas escritas a máquina por una
sola cara.

Madrid, 12 JUN. 1956

C I B A, Sociéte Anonyme.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P.F.

