

328819 PATENTE DE INVENCION

328819



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre

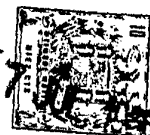
"METODO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS LIBERADORES
DE GAS"

=====

Solicitante: LABORATORIOS HORMONA S.A., entidad mexicana, re-
sidente en: Av. Manuel Avila Camacho No. 92, Nau-
calpan de Juárez, Edo. de México.

=====

La presente invención se refiere a
la preparación de medicamentos que liberan un
gas para ponerse en contacto con la mucosa hú-
meda, o el calor, o ambos, de las cavidades del
5. cuerpo y, más particularmente, se refiere a un



procedimiento novedoso para la preparación de varias formas medicamentosas o farmacéuticas, tales como supositorios, tabletas, píldoras, y similares, que comprenden una porción de medicamento y una porción de
5 vehículo o portador, la combinación de los cuales permite la rápida liberación del medicamento, al ponerse en contacto con la humedad o el calor, o ambos, de una cavidad del cuerpo.

Es bien sabido que, para la preparación de
10 medicamentos liberadores de gas, especialmente aquellos que se aplican a través del ano o en la vagina, tales como supositorios rectales, supositorios vaginales, tabletas de características similares, píldoras apropiadas, y similares, se provee una porción medicamentosa que comprende por lo menos dos ingredientes
15 diferentes que, por reacción, producirán un gas, y una porción de vehículo o portador que mantiene separados a los ingredientes, a manera de permanecer sin reacción química en almacenamiento, pero que es susceptible, dentro de las condiciones necesarias del cuerpo,
20 de permitir la reacción entre los ingredientes reactivos, cuando se administran en las formas farmacéuticas apropiadas.

La preparación de estas formas farmacéuticas
25 ha sido siempre un problema serio en el pasado, debido al hecho de que es necesario proveer un ambiente deshumidificado artificialmente, a fin de evitar la humectación de los ingredientes, ya que lo último podría causar una reacción parcial para disminuir de
30 tal modo el volumen de gas producido por el medicamen-



to dentro de la cavidad del cuerpo, cuando estos ingredientes reaccionan a través de la activación de la humedad, o el calor, o ambos, de dicha cavidad del cuerpo.

5 Además, todos los procedimientos convencionales conocidos hasta ahora, han tenido que recurrir a la fusión del excipiente, o vehículo, a temperaturas relativamente bajas por ejemplo, a una temperatura del baño de agua, de manera que el excipiente, así
10 fundido, sea muy viscoso, lo que evita materialmente la incorporación de los ingredientes reactivos.

 También, según se indicó anteriormente, la preparación de estos medicamentos, de la manera anteriormente mencionada, debe efectuarse en un ambiente
15 acondicionado, más particularmente en un ambiente artificialmente deshumidificado, a fin de evitar la humidificación de los ingredientes, y la consecuente reacción parcial entre ellos. También, el calentamiento de una mezcla muy viscosa involucra problemas muy
20 complicados, que no se encuentran en el caso de un líquido homogéneo.

 Por ejemplo, en la preparación de supositorios y similares, se ha acostumbrado, cuando se trata de por lo menos dos ingredientes reactivos, primero fundir el excipiente a baja temperatura, y después,
25 dividirlo en dos porciones iguales. Una de las porciones, mientras se mantiene como una fusión en un ambiente perfectamente acondicionado a fin de controlar la humedad, se mezcla con uno de los reactivos, mientras
30 que la otra porción se mezcla similarmente con otro

328819 - 4 -



5 de los reactivos, a fin de que posteriormente, median-
te el control previo de las condiciones de humedad del
ambiente, se mezclen aquellas porciones del excipiente
con los reactivos particulares introducidos en el mis-
mo, para producir una mezcla homogénea que se enfría
finalmente, y se vacía a un molde adecuado.

10 Otro método comúnmente utilizado para la pre-
paración de este tipo de medicamento, en el cual por
lo menos dos de los ingredientes van a hacerse reaccio-
nar, en contacto con humedad de una cavidad del cuer-
po, comprende preparar una mezcla muy viscosa con el
vehículo, mediante la fusión del mismo, a una tempe-
ratura tan baja como sea posible, y añadir al mismo
los ingredientes reactivos, ya sea conjuntamente o se-
paradamente, manteniendo la temperatura de la mezcla
15 por calentamiento según se requiera.

20 Según puede verse a partir de lo anterior,
los procedimientos del arte anterior tenían que efec-
tuarse bajo condiciones de operación difíciles, ya
que era absolutamente necesario disminuir a un mínimo
la humedad presente en el ambiente en el cual se com-
binaban los ingredientes reactivos, para evitar así
las reacciones prematuras entre dichos ingredientes
reactivos, y las consecuentes pérdidas indeseables en
la productividad del gas en los medicamentos cuando
25 los últimos eran empleados eventualmente médicamente.

30 A fin de lograr lo anterior, era necesario,
de conformidad con el arte anterior, utilizar cual-
quiera de los medios anteriormente mencionados, ya
sea la preparación de dos mezclas diferentes con el



vehículo y los ingredientes reactivos, la mezcla de
ambos ingredientes bajo condiciones de absoluta ausen-
cia de humedad en el ambiente, o la preparación de una
o dos mezclas altamente viscosas con el vehículo, y ca-
5 da uno de los ingredientes, a fin de formar granulacio-
nes que, posteriormente, se secaban, a fin de recibir
el segundo ingrediente en un estado completamente anhi-
dro.

Según puede verse, los procedimientos del ar-
10 te anterior utilizados para la preparación de este ti-
po de medicamento liberador de gas, en donde por lo
menos dos ingredientes reactivos están presentes, eran
complicados, ineconómicos, y tendían a producir resul-
tados muy inseguros.

15 Para aquellos expertos en el arte, de con-
formidad con el arte anterior, es obvio que se consi-
deraba una desventaja elevar la temperatura del vehícu-
lo en fusión, hasta una temperatura mayor que apro-
ximadamente 80°C, y generalmente, dicho vehículo era
20 fundido en un baño de agua, ya que se consideraba que
el agente generador de dióxido de carbono podría des-
componerse a esta temperatura, cuando se utilizaba di-
cho agente.

25 Se ha encontrado sorprendentemente que los
problemas anteriores pueden resolverse elevando la tem-
peratura del vehículo por arriba de 100°C, a fin de te-
nerlo en un líquido homogéneo y en un estado relativa-
mente anhidro, y después agregando el primero de los
ingredientes reactivos (que puede ser un reactivo áci-
do resistente a la alta temperatura) a esta temperatu-



5 ra, y después disminuyendo la temperatura por debajo
de 100°C, a fin de agregar el segundo ingrediente
(que puede ser un producto generador de CO₂). En esta
forma, no se requieren instalaciones de acondiciona-
5 miento de aire para deshumidificar el ambiente, ya
que el carácter higroscópico del vehículo que se está
procesando se disminuye a un mínimo a una temperatura
elevada y, se encontró que los productos así obtenidos
son más secos, y mantienen a los ingredientes reacti-
10 vos prácticamente sin reaccionar en el producto termi-
nado, que es una ventaja considerable con respecto a
los productos del arte anterior.

15 Teniendo en cuenta los defectos de los pro-
cedimientos del arte anterior para la producción de me-
dicamentos liberadores de gas, es un objeto de la pre-
sente invención proveer un procedimiento que evite to-
das las desventajas anteriormente mencionadas, y que
conservé los ingredientes reactivos totalmente sin
reaccionar hasta el momento de utilizarse.

20 Es otro objeto de la presente invención pro-
veer un procedimiento, del carácter anteriormente men-
cionado, que evite la necesidad de formar mezclas sepa-
radas de cada uno de los reactivos con el vehículo pa-
ra mezclado ulterior de los mismos bajo las condicio-
25 nes de un ambiente altamente deshumidificado.

30 Un objeto adicional de la presente invención
es proveer un procedimiento, del carácter anteriormen-
te mencionado, que será sencillo y económico en su ope-
ración, y que producirá formas medicamentosas perfec-
tamente estables, con los ingredientes completamente



separados y sin reaccionar, y que sin embargo, provee rá la reacción rápida de dichos ingredientes y la correspondiente rápida liberación del gas cuando está en contacto con un ambiente húmedo y caliente.

5 Es otro objeto de la presente invención proveer un procedimiento, del carácter anteriormente mencionado, que produzca una espuma por activación con el gas liberado.

10 Un objeto adicional de la presente invención es proveer un procedimiento, del tipo anteriormente mencionado, que produzca una forma medicamentosa que comprende un vehículo, que se funde fácilmente por el calor del cuerpo, y que libera los ingredientes reactivos para efectuar la reacción de liberación de gas por contacto con la humedad de las cavidades del cuerpo.

15 Es otro objeto de la presente invención proveer un procedimiento, del tipo anteriormente mencionado, que produzca un medicamento que comprenda un vehículo que se disolverá en la humedad de la mucosa de las cavidades del cuerpo, para causar así la reacción inmediata de los ingredientes reactivos, y la liberación inmediata del gas, o la espuma, o ambos.

20 Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención se establecen con particularidad en las cláusulas anexas. La invención misma, sin embargo, tanto en cuanto a su organización, y a su método de operación, junto con objetos y ventajas adicionales de la misma, se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción de las moda-

25

30

3233 19 - 8 -



lidades específicas, que deben considerarse como estrictamente ilustrativas, y no limitativas, del alcance y espíritu reales de la invención.

5 De conformidad con la presente invención, el vehículo, que puede seleccionarse del grupo de vehículos que funden a la temperatura del cuerpo, o que puede seleccionarse del grupo de vehículos que se disuelven en la humedad de la mucosa del cuerpo, a fin de permitir que los ingredientes reactivos inicien la
10 reacción, se calienta hasta una temperatura mayor que 100°C, durante un período suficiente para separar por vaporización cualquier cantidad de humedad contenida en el mismo.

15 Posteriormente, el calentamiento se finaliza y, con agitación continua, ya que el vehículo está ahora en un estado líquido homogéneo, uno de los ingredientes reactivos se agrega primero, y después la temperatura se deja disminuir a menos de 100°C. El
20 segundo de los ingredientes reactivos se añade después, de manera que cuando la agitación del mismo se completa, la temperatura de la mezcla habrá disminuido exactamente la cantidad necesaria para proceder al vaciado de las varias formas medicamentosas involucradas en la presente.

25 Por medio del procedimiento anteriormente descrito, puede notarse que se logra una producción muy económica, para los medicamentos anteriores, y que el ataque de la humedad a partir del ambiente se evita totalmente y, consecuentemente, las preparacio-
30 nes pueden manufacturarse sin la necesidad de deshumi



dificar el ambiente por medio de algún aparato complicado de acondicionamiento de aire.

5 El procedimiento de la invención produce rendimientos de 98% \pm 2% del volumen máximo producible de gas en el medicamento terminado, y la velocidad de liberación del gas es muy alta, debido a la ausencia de sales hechas previamente reaccionar, causada por la humectación inadvertida de la mezcla.

10 Mediante el procedimiento anteriormente mencionado, que forma la parte esencial de la presente invención, pueden prepararse medicamentos que pueden mostrar varias formas tales como supositorios rectales o vaginales, tabletas, píldoras, y
15 similares, introducibles en cualquier cavidad del cuerpo que tenga unamucosa, para la realización de la reacción adecuada, entre los ingredientes reactivos activados por la humedad que existe en dichas cavidades.

20 Los efectos del gas así producido pueden ser de dos tipos diferentes, es decir:

a) Un efecto físico en el cual el gas sirve como un medio de expansión para causar, por ejemplo, reflejos de defecación en el caso de medicamentos laxantes.
25

b) Un efecto químico, por ejemplo, cuando el gas sirve como un agente para producir una espuma medicinal que es arrastrada por dicho gas a las diferentes partes de la cavidad del cuerpo en las cuales se requiere la medicina mencionada.
30



Aunque el procedimiento de la presente invención es adecuado para preparar en general todos los tipos de composiciones que comprenden dos ingredientes reactivos que reaccionan en presencia de humedad o calor, a fin de mantener ambos reactivos en un estado no alterado, es altamente ventajoso cuando se utiliza para la preparación de supositorios convencionalmente conocidos, tales como aquellos que comprenden un vehículo de polietilenglicol, así como supositorios novedosos tales como aquellos que comprenden un vehículo modificado, del tipo de grasa, según se estableció anteriormente.

Los supositorios a los cuales puede aplicarse ventajosamente este procedimiento, se han conocido desde el año de 1953, cuando Banner publicó un informe referente al empleo de un nuevo supositorio. Su propósito fue reemplazar el enema.

Este tipo de supositorio fue mejorado por Rathbun, quien en enero de 1955 publicó una formulación incluyendo un material generador de dióxido de carbono, un material ácido para liberar el dióxido de carbono mencionado, un antiséptico y, como vehículo, un polietilenglicol que tiene un punto de fusión suficientemente alto para permanecer no fundido en un ambiente caliente o en la petaquilla del médico. El vehículo utilizado fue un polietilenglicol de un peso molecular extraordinariamente elevado, a manera de asegurar un producto sólido bajo cualesquiera condiciones climáticas, pero esto tuvo ciertas inconveniencias, según se establece más adelante.



También, se ha propuesto la preparación de un supositorio laxante, tal como aquel descrito en la patente de los Estados Unidos No. 3,121,663; que comprende un material generador de dióxido de carbono, un material ácido para liberar dicho dióxido de carbono, y un polietilenglicol mixto, en donde se utiliza un polietilenglicol de alto peso molecular junto con un polietilenglicol de bajo peso molecular. Dicha patente requiere preferiblemente una mezcla que comprenda "Carbowax 4,000" a "Carbowax 10,000" como el polietilenglicol de alto peso molecular y "Carbowax 400" como el polietilenglicol de bajo peso molecular.

Otro supositorio, prácticamente idéntico al anterior, es aquel descrito en la patente Británica No. 917,456. Se utilizan por lo menos dos polietilenglicoles, y preferiblemente tres, es decir, uno de ellos teniendo un peso molecular elevado, otro teniendo un peso molecular intermedio, y el otro teniendo un peso molecular bajo, y mezclados en proporciones variables.

Las formulaciones anteriormente mencionadas, así como otras preparaciones, conocidas hasta ahora en el campo de los supositorios rectales o vaginales, se proveen con una base o vehículo que comprende polietilenglicol, o productos similares, como excipientes y, generalmente, sugieren mezclas de polietilenglicoles que tengan diferentes grados de polimerización, a fin de obtener un producto final que tenga las propiedades físicas deseadas. Los polietilenglicoles que tienen grados de polimerización mayores que 4,000, tie



nen un punto de fusión muy elevado, que se ha considerado, hasta ahora, como altamente deseable para evitar fusión prematura de los supositorios manufacturados a partir de los mismos. Sin embargo, estos polietilenglicoles tienen la desventaja de producir una liberación indebidamente lenta del medicamento, así como una dureza excesiva, que frecuentemente incomoda al paciente en el momento de la introducción. Es por esta razón que en todos los supositorios del arte anterior se ha acostumbrado añadir polietilenglicoles que tengan un grado bajo de polimerización, reduciendo así el punto de fusión y, al mismo tiempo, ablandando la mezcla, con la consecuente eliminación de los inconvenientes anteriormente mencionados.

Se ha descubierto ahora sin embargo que los polietilenglicoles que tienen un bajo grado de polimerización, son altamente irritantes para la piel y la mucosa, dependiendo de la sensibilidad del paciente, y del tipo de polietilenglicol de bajo peso molecular empleado. Además de la desventaja de producir irritación en los pacientes, los polietilenglicoles de bajo grado de polimerización muestran tendencia a segregarse de la mezcla, y a emigrar hacia la superficie del supositorio, formando de tal modo gotas pequeñas.

A fin de resolver los problemas anteriormente mencionados, encontrados en supositorios que tienen un vehículo soluble en agua, y más específicamente un vehículo que contiene polietilenglicoles, el solicitante propuso la solución, según se describe y reivindica en la solicitud de patente mexicana, Serie No.

320019



83,529, presentada el 9 de julio de 1965, (pendiente), de la selección apropiada del polietilenglicol de peso molecular intermedio, con lo cual la mayor parte de las desventajas existentes de los supositorios del arte anterior fueron vencidas satisfactoriamente. Sin embargo, esta aproximación permanece de nuevo dentro del principio generalmente aceptado y tradicional de suministrar vehículos solubles en agua a fin de proveer condiciones adecuadas para realizar la reacción entre las sustancias químicas contenidas en el producto, el vehículo siendo disuelto en la humedad de las cavidades del cuerpo, para liberar así los reactivos a fin de efectuar la reacción esperada.

Aunque los productos obtenidos de conformidad con la solicitud de patente mexicana pendiente anteriormente mencionada, después de experimentos prolongados, probaron ser no irritantes para la gran mayoría de los pacientes, permaneció aún un grupo de personas, aparentemente con mucosa hipersensible, que tendieron a ser irritados por la administración de este tipo de medicamento, es decir, que tiene vehículos de polietilenglicol, aunque estos polietilenglicoles fueran de un peso molecular intermedio. El porcentaje de casos que sufren de dicha irritación, según se muestra en los experimentos efectuados, fue notablemente bajo, es decir, no mayor que 2% a 3% del total de los pacientes tratados con este tipo de medicamento, pero puede concluirse que los vehículos utilizados en la solicitud de patente mexicana pendiente anteriormente mencionada, tienen aún cierta tendencia a causar irritación, por lo



menos en tales individuos hipersensibles.

5 En vista de lo anterior, de conformidad con la presente invención, se desarrolló un supositorio que vence las desventajas encontradas en supositorios que comprenden vehículos solubles en agua, compatibles con la humedad liberada por la mucosa de las cavidades del cuerpo, y adecuadamente modificados para producir la liberación inmediata del medicamento o medicamentos contenidos en el mismo, a fin de efectuar fácilmente la reacción de liberación de gas.

10

Más particularmente, los supositorios novedosos a los cuales puede aplicarse el procedimiento de la presente invención son supositorios que comprenden una porción del medicamento, un vehículo graso no irritante, modificado para liberar dicha porción de medicamento en la temperatura y humedad de la cavidad del cuerpo, dicho vehículo graso teniendo un material de tipo graso, normalmente sólido, tal como aceites minerales, o animales, o lípidos vegetales, que no producirán ninguna irritación en las cavidades del cuerpo.

15

20

Más particularmente, los supositorios novedosos anteriores están constituidos por dos reactivos químicos que reaccionarán entre sí, en un medio acuoso, para causar el desprendimiento de un gas, (y pueden comprender obviamente otros productos medicinales en los cuales dicho gas sea un vehículo), y un vehículo que comprende un aceite mineral, o una grasa animal o vegetal, preferiblemente una grasa hidrogenada, que tenga un punto de fusión suficientemente alto para evitar la fusión del producto en manejo y almacenamiento,

25

30



pero lo suficientemente baja para ablandarse a la temperatura que prevalece en las cavidades del cuerpo.

5 Aunque hasta ahora se pensaba que un vehículo del tipo graso no podría trabajar adecuadamente en esta clase de productos, debido a la necesidad de liberar rápidamente los reactivos en el medio húmedo de la mucosa, a fin de efectuar la reacción de liberación de gas, se encontró sorprendentemente, de conformidad con la presente invención, que si se utiliza un vehículo graso, la composición resultante funcionará eficientemente, siempre que se añada un agente tensioactivo a dicho vehículo graso en una proporción generalmente menor que 1% de la composición total, para lograr así emulsificación completa del vehículo graso anteriormente mencionado, dispersándolo homogéneamente en la humedad de la mucosa, y liberando inmediatamente los reactivos para efectuar la reacción de liberación de gas deseada en este tipo de producto farmacéutico. Por lo tanto, los supositorios de conformidad con la presente invención, además de contener dos productos químicos reactivos, para liberar un gas, y un vehículo, que comprende un aceite mineral, o una grasa animal o vegetal, comprende también un agente tensioactivo compatible con los reactivos, que provee la emulsificación adecuada del vehículo graso, de manera que el último, mediante contacto con la humedad proveniente de la mucosa, permitirá que dichos reactivos realicen eficientemente la reacción anteriormente mencionada.

25 La invención se comprenderá mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que deben consi-

30



derarse únicamente como ilustrativos de la invención y, de ningún modo como limitativos de la misma.

EJEMPLO 1

5

SUPOSITORIO LAXANTE

10

Puede prepararse un supositorio laxante no vedoso por medio del procedimiento de la presente invención, tal como se describe y reivindica en la solicitud de patente mexicana copendiente Serie No. 83,529, presentada el 9 de julio de 1965, a partir de los siguientes ingredientes, y en las cantidades especificadas.

15

Bicarbonato de sodio seco	335 g.
Fosfato monosódico seco	435 g.
Polietilenglicol "1540"	730 g.

20

25

30

Para la preparación de un supositorio que tiene la formulación anterior, el polietilenglicol se funde primero, y se calienta con agitación, hasta una temperatura de 120°C. Después de evaporar toda la humedad del excipiente, el calentamiento se finaliza. El fosfato monosódico seco, previamente molido y tamizado, se añade después con agitación constante, en cuyo punto se agrega el bicarbonato de sodio seco, también previamente molido y tamizado. La mezcla se agita durante aproximadamente 5 minutos para obtener una incorporación total de las sales y, durante un período adecuado tal que la temperatura final esté comprendida entre 70°C y 80°C. A esta temperatura, los supositorios se vacían en moldes adecuados, o en máquinas automáticas

productoras de supositorios, tal como es convencional en el arte.

EJEMPLO 2

SUPOSITORIO LAXANTE



5

10

15

20

25

30

Pueden prepararse también supositorios laxantes, que tengan formulaciones convencionales en el arte, por medio del método de la presente invención, por ejemplo, un supositorio que tenga la siguiente formulación:

Bicarbonato de sodio seco	335 g.
Fosfato monosódico seco	435 g.
Polietylenglicol "400"	350 g.
Polietylenglicol "6000"	380 g.
Cloruro de benzalconio	0.15 g.

Un supositorio que tiene la formulación anterior se prepara como sigue: la mezcla de polietylenglicol "400" y del polietylenglicol "6000" se funde primero, y después se calienta, con agitación, a una temperatura de 120°C. Después de evaporar completamente la humedad, el calentamiento se finaliza. El fosfato monosódico seco, previamente molido y tamizado, se añade después bajo agitación, y después se agrega bicarbonato de sodio seco, previamente molido y tamizado. Después de esto se agrega el cloruro de benzalconio. La mezcla así obtenida se agita durante un período de aproximadamente 5 minutos, a fin de obtener una incorporación total de las sales, y a fin de que la temperatura final disminuya a un valor comprendido entre 70°C y



80°C. A esta temperatura, los supositorios se vacían en moldes adecuados.

EJEMPLO 3

5

SUPOSITORIOS RECTALES LAXANTES

Pueden prepararse también supositorios rectales laxantes, novedosos, por medio del método de la presente invención, Por ejemplo, un supositorio que tie
ne la siguiente formulación:

10

Bicarbonato de sodio anhidro	22.4%
Fosfato monosódico anhidro	29.0%
Grasa vegetal hidrogenada (Adeps Solidus)	48.0%
Agente tensioactivo	<u>0.6%</u>
	100.0%

15

La mezcla de la grasa vegetal hidrogenada se funde primero y después se calienta, con agitación, hasta una temperatura de 120°C. Después de evaporar completamente la humedad, el calentamiento se finaliza. El fosfato monosódico seco previamente molido y tamizado, se añade después con agitación, y posteriormente se agrega el bicarbonato de sodio seco, previamente secado y tamizado. A continuación se agrega el agente tensioactivo. La mezcla así obtenida se agita durante un período de aproximadamente 5 minutos, a fin de obtener incorporación total de las sales, y a fin de que la temperatura final disminuya a un valor comprendido entre 70°C y 80°C. A esta temperatura, los supositorios se vacían en moldes adecuados.

20

25

30



EJEMPLO 4

SUPOSITORIOS VAGINALES ANTISEPTICOS

5 Pueden prepararse también mediante el empleo de los ingredientes siguientes en las cantidades especificadas, supositorios vaginales antisépticos, no vedosos, que fundan a la temperatura del cuerpo cuando se coloquen dentro de la cavidad vaginal, según se describe en la solicitud de patente copendiente de los Estados Unidos Serie No. 536,963, presentada el 24 de marzo de 1966:

	Complejo de yodopolivinilpirrolidona	250 g.
	Bicarbonato de sodio	3360 g.
15	Fosfato monosódico seco	2550 g.
	Acido tartárico	3450 g.
	Grasa vegetal hidrogenada (Adeps Solidus)	10190 g.
	Detergente de espumación	200 g.

20 Los supositorios, de conformidad con la formulación anterior, se preparan primero fundiendo, después calentando la grasa vegetal hidrogenada hasta una temperatura de 110°C, con agitación. Después de calentar la grasa a esta temperatura, la misma se mantiene a esta temperatura durante un período suficiente para lograr evaporación completa de la humedad, y el calentamiento se finaliza después. Con agitación continua, el fosfato monosódico seco, y el ácido tartárico, ambos previamente molidos y tamizados, se incorporan primeramente.

25

30 La mezcla se agita hasta que la temperatura haya dismi



nuido a aproximadamente 75°C, el bicarbonato de sodio previamente molido y tamizado se agrega, y después se añade también el detergente. La mezcla final, cuando se ha completado la incorporación de todos los ingredientes, ha alcanzado ahora una temperatura de aproximadamente 70°C, a cuya temperatura, los supositorios se vacían en moldes adecuados.

Los supositorios anteriormente descritos, cuando se aplican a través de la ruta vaginal, se funden mediante el calor del cuerpo del canal vaginal, para liberar así casi inmediatamente los ingredientes reactivos que, en este caso particular, son por una parte el bicarbonato de sodio, y por la otra, el fosfato monosódico y el ácido tartárico, considerado conjuntamente, a fin de liberar dióxido de carbono que, después de actuar físicamente en combinación con el detergente espumante, produce una espuma que contiene el complejo de yodopolivinilpirrolidona, ejerciendo de tal manera una acción antiséptica perfectamente uniforme sobre todas las superficies de la mucosa vaginal, por lo tanto, arrastrando el medicamento a sitios que de otra manera podrían ser prácticamente inaccesibles sin intervención quirúrgica adecuada.

Puede notarse así que, de conformidad con la presente invención, se ha provisto un procedimiento novedoso que no requiere, para la preparación de medicamentos liberadores de gas, el empleo de equipo de acondicionamiento de aire muy costoso y complicado, ya que, elevando la temperatura de excipiente por arriba del punto de ebullición del agua, se asegura que toda la

328319



humedad contenida en dicho excipiente es completamente eliminada para todos los propósitos prácticos, evitando así la reacción de los ingredientes que van a aña -
5 en presencia de humedad, efectuando de tal manera la reacción liberadora de gas que debe esperarse cuando se utiliza finalmente el medicamento.

El evitar dicha reacción en medicamentos es muy importante, ya que de otra manera el producto ter
10 minado podría perder una proporción muy importante de su fuerzacuando se utilizara finalmente.

En otras palabras, los dos ingredientes reac
tivos que reaccionan en presencia de humedad o calor pa
15 ra liberar un gas predeterminado, tal como dióxido de carbono, deben mantenerse completamente secos a fin de evitar dicha reacción y, para lograr esto, se han utilizado medios muy complicados en el arte anterior. Las ventajas del procedimiento de la presente invención, pa
ra evitar dicha reacción prematura, son notables, ya
20 que el funcionamiento de este procedimiento no requie
re equipo de acondicionamiento de aire costoso, ni requie
re control muy estricto de las operaciones de mezclado, ya
que la humedad existente en los materiales de partida
ha sido separada previamente de una manera muy comple-
25 ta y eficiente.

Aunque se han mostrado y descrito ciertas mo
dalidades específicas de la invención, debe comprender
se que son posibles muchas modificaciones y cambios de
la misma. La presente invención, por lo tanto, no debe
30 restringirse, excepto en cuanto a lo que sea necesario



por el arte anterior, y por el espíritu de las cláusulas anexas.

NOTA

5

10

15

20

25

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. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de patente presentadas en México con los números 82,529, 83,530 y 85,481, de fechas 9 de julio de 1965, 9 de julio de 1965 y 4 de noviembre de 1965 respectivamente, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "METODO PARA LA PREPARACION DE MEDICAMENTOS LIBERADORES DE GAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Un procedimiento para la preparación de medicamentos que liberan gas por contacto con la mucosa húmeda o el calor, o ambos, de las cavidades del cuerpo, y del tipo que comprende por lo menos dos ingredientes reactivos que reaccionan en presencia de dicha humedad para liberar un gas predeterminado, y un vehículo, el cual procedimiento está caracterizado porque comprende calentar un vehículo fusible para dichos ingredientes reactivos a una temperatura mayor que 100°C,



5 mantener dicha temperatura durante un período suficien
te para separar por evaporación directa cualquier can-
tidad de humedad contenida en el mismo, terminar la
operación de calentamiento, y agregar bajo agitación
el primero de dichos ingredientes reactivos, permitien
do que la temperatura disminuya por debajo de 100°C,
después agregar bajo agitación el segundo de dichos in-
10 gredientes reactivos, de manera que la temperatura dis-
minuya a un nivel adecuado después de completar dicha
adición, y si se desea, agregar un tercer ingrediente
que comprende un detergente de espumación y un agente
medicinal, y verter la mezcla en moldes, para vaciar
el producto formado final.

15 2.- Un procedimiento de conformidad con la
cláusula 1, caracterizado porque dicho primer ingre-
diente reactivo se añade a una temperatura comprendi-
da entre aproximadamente 110°C y 120°C, y dicho segun-
do ingrediente reactivo se agrega a una temperatura com-
prendida entre aproximadamente 70°C y 90°C.

20 3.- Un procedimiento de conformidad con la
cláusula 1, caracterizado porque dichos ingredientes
reactivos generadores de gas comprenden una fuente de
dióxido de carbono, y un agente liberador de dióxido
de carbono, ácido, para reaccionar con el mismo.

25 4.- Un procedimiento de conformidad con la
cláusula 3, caracterizado porque dicha fuente de dióxi-
do de carbono comprende un carbonato o bicarbonato de
metal alcalino, y dicho agente liberador de dióxido de
carbono comprende por lo menos uno del grupo que con-
30 siste de bifosfato de metal alcalino, una sal de ácido



láctico, ácido cítrico y ácido tartárico.

5 5.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 2, caracterizado porque dicho primer ingrediente reactivo es un agente ácido, liberador de dióxido de carbono, y dicho segundo ingrediente es una fuente de dióxido de carbono que se añade a la menor temperatura.

6.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1, caracterizado porque dicho detergente de espumación se agrega a una temperatura de 70°C a 80°C.

10 7.- Un procedimiento de conformidad con la cláusula 1, caracterizado porque dicho vehículo se selecciona del grupo que comprende polialquilenglicoles, aceites minerales y aceites y grasas vegetales o animales, hidrogenados o no hidrogenados.

8.- Método para la preparación de medicamentos liberadores de gas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 7 JUL. 1966

LABORATORIOS HORMONA S.A.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: J. Gómez Acebo y Modéi