

NL-8

EX-F



SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE A 61  
SUBCLASE L

368749

P A T E N T E       D E       I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

LUCIEN NOUVEL

de nacionalidad francesa, domiciliado en 91, Avenue des Ternes, Paris, Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE APOSITOS"

=====



MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación de un nuevo apósito aplicable a la piel bajo la forma de una pomada o crema que deja, después del secado, una película sólida pero flexible.

5. Es frecuentemente útil poder recubrir una región lesionada de la piel con una película adherente para mantenerla en contacto con una substancia medicamentosa; en efecto: sucede frecuentemente que, en ciertos pacientes, deben evitarse las bandas adhesivas conocidas a causa de las manifestaciones de intolerancia que provocan.
10. Por otra parte, en ciertas partes del cuerpo, es difícil, sino imposible, aplicar un apósito ordinario o adhesivo. Se conocen igualmente las dificultades que se hallan frecuentemente al sacar un apósito de una parte dolorosa; incluso sin manifestación de intolerancias particulares, la extracción puede ser muy dolorosa.
15. La presente invención resuelve estos problemas delicados; la invención permite fijar firmemente, en cualquier parte del cuerpo, con una extensión pequeña o grande, un apósito especial, fácil de colocar y de sacar; una ventaja considerable del nuevo apósito reside en que puede colocarse en un tiempo muy corto, por ejemplo del orden
20. de un minuto, y en que su extracción se efectúa simplemente por diso-



lución con agua, evitando así todo dolor al paciente. Otra ventaja del nuevo apósito según la invención es la posibilidad que ofrece de contener, él mismo, la substancia o las substancias medicamentosas deseadas. Así, este nuevo apósito puede recubrir la piel y fijar en la misma un medicamento adecuado, o bien contener, él mismo, en dispersión o solución, una o varias substancias medicamentosas apropiadas.

El excipiente del nuevo apósito puede contener en particular diversos principios activos utilizados en dermatología, tales como antibióticos y otros bactericidas, desinfectantes, cicatrizantes, elementos de regeneración celular, antimicóticos, antiinflamatorios, tonivenosos, anticoagulantes, coagulantes, antiálgicos, productos de difusión anti-alérgicos, queratolíticos, revulsivos, radioprotectores, ictiol, antisolares, antitusivos, descontractantes, anestésicos locales, sulfamidas, alcohol bencílico, compuestos de amonio cuaternario, sales de zinc, enzimas, alquitranes, colorantes, etc.

Por otra parte, el excipiente según la invención es particularmente conveniente para la preparación de una pasta a base de un protector radiológico, por ejemplo polvo de Pb, silicato o sulfato de Pb, o similares.

Los inconvenientes de los productos dermatológicos, por lo demás tan eficaces, tales como alquitranes y diversas substancias coloreadas, como por ejemplo el paraclorofenoxetol, son bien conocidos; estos productos lo manchan todo y sus manchas son muy difíciles de sacar. Sin embargo, cuando se incorporan en el excipiente según la invención, permanecen igualmente eficaces, pero dejan completamente de manchar; en efecto, este excipiente, si contiene alquitrán o colorante, forma sobre la piel una película seca, completamente imolutiva, pero que, en cambio, puede sacarse muy fácilmente con agua. La aplicación de la invención a



este tipo de materias medicamentosas representa pues un progreso considerable.

5. El excipiente para apósitos según la invención se compone de por lo menos tres constituyentes: una resina natural o sintética, soluble en un alcohol inferior y/o en agua, susceptible de dar una película sobre la piel; un agente tixótopo; y un solvente de la resina, que se seca bastante rápidamente sobre la piel.

10. Las proporciones de estos constituyentes son tales que el producto obtenido se presenta bajo la forma de una pomada o de una crema, según la concentración.

15. La resina, destinada a formar la película, puede ser una de las numerosas resinas o materias plásticas naturales o sintéticas conocidas, solubles en agua y/o en el alcohol; por ejemplo, se pueden emplear substancias tales como alcohol polivinílico, alquilcelulosas, ésteres de celulosas o de polivinilo, diversos copolímeros vinílicos, poliacrilamida o polimetacrilamida, eventualmente substituída en el nitrógeno, otras resinas acrílicas hidrófilas, etc., y muy particularmente las polivinilpirolidonas y sus copolímeros con el acetato de polivinilo.

20. El agente tixótopico para la composición según la invención puede elegirse entre las materias conocidas por producir efectos tixótopos, señaladas por ejemplo en MODERN PLASTICS ENCYCLOPEDIA 1968, página 396. Tales agentes pueden ser, en particular, compuestos minerales, orgánicos o mixtos, a saber: minerales silícicos, particularmente a base de Al, de Mg y/o de Si que presentan grupos hidroxilo; el caolín; el sílice coloidal o microcristalino; arcillas, sobre todo del grupo de la montmorillonita, en particular la bentonita, eventualmente modificada por com-

25.



5. puestos orgánicos tales como aminas o compuestos con grupos onio que substituyen una parte de los cationes (Na) de la bentonita; óxidos, carbonatos o sulfatos de metales alcalinotérreos; estearatos metálicos, en particular los del aluminio, de zinc o de calcio; ceras; derivados de ácidos grasos hidroxilados, por ejemplo glicéridos de ácidos tales como ricinoleico, ricinoestearólico, hidroxipalmítico, hidroxicaprílico, hidroxíaraquídico, hidroxiesteárico, etc.

10. Se obtienen resultados particularmente buenos con excipientes según la invención que contienen, como agentes tixotrópicos, materias minerales, constituidas por bentonita catiónica, caolín y/o sílice coloidal en partículas extrafinas, o bien la substancia orgánica preferida, que es el triglicérido del ácido hidroxí-12-esteárico.

15. El agente tixótropo juega una función muy especial e importante en el apósito según la invención: confiere al producto la resistencia mecánica necesaria para la obtención de una pomada; sin este constituyente, el producto formaría una mezcla demasiado fluida; gracias a su presencia, la pomada toma, inmediatamente después de su esparcido sobre la piel, una rigidez y una dureza convenientes, debidas al efecto tixotrópico del adyuvante. Además, el agente tixótropo, y  
20. particularmente el triglicérido de ácido hidroxiesteárico, confiere a la película obtenida la resistencia deseada al agua y a las acciones mecánicas.

25. La proporción de agente tixótropo varía con la naturaleza de éste y la de la resina; esta proporción es generalmente de 1 a 100% del peso de la resina y lo más frecuentemente de 5 a 70%.

En una forma preferida de la invención, el excipiente con-



tiene, además, un plastificante de la resina utilizada.

5. El plastificante tiene por función impedir que la película tire de la piel y se escame. Si bien puede estar constituido por cualquier substancia conocida como plastificante de la resina utilizada e inofensiva para la piel, se pueden emplear ésteres mixtos de un poliol, en particular de un glicol y/o la glicerina y de un ácido graso y/o de un ácido alifático inferior. Son en particular recomendables los ésteres de los ácidos carboxílicos que contienen de dos a seis átomos de carbono y del ácido oleico. Un plastificante muy particularmente ventajoso es el éster diacético del monooleato de glicerilo. La proporción de plastificante puede ser de 1 a 100% y generalmente de 10 a 50% del peso de la resina.

10. Siendo el solvente más utilizado en farmacia el alcohol etílico, es el etanol de 95% el que constituye el solvente idóneo del excipiente según la invención. Preferentemente, la cantidad total de solvente es del mismo orden -es decir aproximadamente del 70% al 150%- que la de la resina.

20. La preparación del nuevo excipiente consiste en mezclar, muy íntimamente, los cuatro o más tipos de compuestos indicados anteriormente. Hay que observar que cuando más fina es la dispersión del triglicérido del ácido hidroxí-12-estearico o de la bentonita, en el producto formado, en mayor grado confiere aquél una tixotropía favorable para la formación del apósito sobre la piel. Como se ha indicado anteriormente, pueden incorporarse al excipiente diferentes substancias medicamentosas; esta incorporación puede tener lugar durante la misma preparación o después de ésta por mezcla de los medicamentos con la pomada ya formada.

25.

La invención se ilustra por medio de los ejemplos no li-



mitativos siguientes.

EJEMPLO 1

Preparación de un excipiente según la invención. Los pesos son en gramos.

Resina: polivinilpirrolidona-acetato de vinilo

- 5. (PVP/AV) 630 ..... 15
- " " 335 ..... 30

Agentes tixótrpos: triglicérido del ácido hidroxí-  
-12-esteárico

- 10. ("Tixcin R") ..... 4
- Aerosil ..... 6

Plastificantes:

polioxiétilenglicol

- ("Carbowax 400") ..... 5
- acetoglicéridos LC ..... 7

- 15. Solventes:

- agua esterilizada ..... 14,7
- etanol de 95º ..... 2,4
- alcoholato de yema de huevo a 15%. 15,9

- 20. Durante la fabricación puede ser necesario añadir cierta cantidad de alcohol etílico de 95º para compensar las pérdidas por evaporación del solvente. Se introduce primero el PVP/VA 630 y los triglicéridos del ácido 12-hidroxiesteárico. Se da rotación para mezclar perfectamente los dos polvos y se añade el acetoglicérido LC y el alcoholato de yema de huevo. Se agita hasta la obtención de una pasta.
- Z Se añade luego el aerosil (sílice coloidal) en las proporciones de 4



a 7% y luego el agua. Se mezcla durante bastante tiempo hasta la desaparición de todos los grumos. Se añade el polioxietilenglicol (Carbowax), luego el alcohol, si es necesario, y finalmente el PVP/VA 335.

5. Se obtiene así una pomada muy untuosa, fácil de aplicar sobre la piel; utilizada en capa delgada, se seca en menos de un minuto y da una película que resiste convenientemente la abrasión y fácilmente soluble en agua, lo que facilita el lavado, es decir la eliminación del apósito.

EJEMPLO 2

10. Se prepara otro excipiente según la invención a partir de los componentes siguientes:

- resina: 50 g de alcohol polivinílico,  
agente tixotrópico: 22 g de bentonita,  
plastificante: 17 g de polipropilenglicol,  
15. solvente: 35 g de agua con 15 g de acetona.

EJEMPLO 3

Un excipiente particular comprende:

- resina: 50 g de poliacrilamida,  
tixótropo: 18 g de harina muy fina de celulosa,  
20. plastificante: 10 g de monoestearato de poli-(40)-oxietileno,  
solvente: 70 g de agua con 60 g de isopropanol.

EJEMPLO 4

Otra fórmula de excipiente está constituida por:

- resina: 50 g de etilcelulosa,  
25. tixótropo: 10 g de palmitato de calcio,



plastificante: 10 g de adipato de dicapriilo,  
solvente: 40 g de dioxano con 10 g de agua.

EJEMPLO 5 Fórmula (a)

5. A 100 partes en peso de excipiente preparado según el ejemplo 1, se incorpora la mezcla:

- 0,4 partes de Biclotymol, es decir metilen-bis(cloro-4-timol)-2,2,
- 0,2 partes de paraclorfenoxetol,
- 0,2 partes de acetato de vitamina A (100.000 UI/g),
- 10. 0,6 partes de lignocaína ClH,
- 6,0 partes de alcohol etílico 95º,
- 0,12 partes de soluto de eosina al 2,5%.

Fórmula (b) - Para un ungüento de uso para deportistas.

- 15. Eterglicerina del ortocresol ..... 10 g
- Nicotato de metilo ..... 1 g
- Escina (substancia antiinflamatoria procedente de la castaña de Indias) ..... 1 g
- Salicilato de glicol ..... 5 g
- Excipiente q.s. %

20. Fórmula (c) - De un producto para la tos.

- Miristato de isopropilo ..... 0,25 g
- Nicotato de metilo ..... 0,25 g
- Nicotato de gayacilo ..... 0,50 g
- Eucaliptol ..... 3,0 g
- 25. Alcanfor ..... 0,50 g



Esencia de pino .....	2,0 g
Esencia de serpol .....	1,0 g
Esencia de terebentina .....	2,0 g
Esencia de timol .....	0,25 g

5.

Fórmula (d) - Para la circulación sanguínea y el masaje de las piernas pesadas.

Escina .....	1,0 g
Lisosima .....	1,0 g
Heparina .....	10.000 UI
Hesperidina metilcalcona .....	1%
Acido nicotínico .....	2%

10.

EJEMPLO 6

Se incorporan 0,1 a 1 g de acetato de hidrocortisona al excipiente del ejemplo 1, lo que proporciona un excelente apósito dermatológico, antiinflamatorio.

15.

EJEMPLOS 7 a 11

Las fórmulas siguientes, para 100 g de excipiente del ejemplo 1, 2, 3 ó 4, ilustran algunos de los apósitos con sustancias medicamentosas, incorporadas según la invención:

20.

- (7) 0,10 a 1 g biclotimol
- 0,10 a 1 g acetónido de triamcinolona,
- (8) 0,10 a 1 g sulfato de neomicina (expresado en base),
- (9) 5 a 20 g ácido undecilénico,
- (10) 5 a 10 g flavonoides,
- (11) 1 a 5 g prometacina,

25.



Otros ejemplos

- Dioxiantranol ..... 0,2 a 10%
- Acido salicílico ..... 1 a 20% o más  
(hasta el 500%)
- Resorcina ..... 1 a 20%
- Tioresorcina ..... 1 a 20%
- Alquitrán de hulla ..... 1 a 40%
- Alquitrán vegetal ..... 1 a 40%
- Tintura de Thuya ..... 1 a 20%
- Derivado de plomo u otro radioprotector. 1 a 100%
- Azufre ..... 5 a 30%

- 10. Otras composiciones según la invención comprenden el excipiente, en el que se ha disuelto o dispersado, previamente, un colorante, por ejemplo azul de metileno, amarillo de acridina, mercurocromo, fluorescinato de plata u otro. Las composiciones pueden servir igualmente de base en máscaras antiacné. El excipiente según la invención es también útil como soporte para alergenos.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 20. 1.- Procedimiento para la preparación de apósitos, caracterizado por proveer un excipiente que contiene una resina y un solvente de esta resina, eligiéndose la resina del grupo de las solubles en alcoholes inferiores y/o en agua, dotar el excipiente de un agente tixotrópico y malaxar muy íntimamente para la formación de un apósito que, después de esparcido, se constituye en película sólida flexible.



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el excipiente contiene, además, un plastificante de dicha resina.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la resina se elige del grupo constituido por las resinas de alquilcelulosas, ésteres de celulosas, alcohol polivinílico, ésteres polivinílicos y los copolímeros vinílicos.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha resina es un copolímero de vinilpirrolidona con acetato de vinilo.

10. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente tixótopo es una materia mineral silícica, elegida del grupo constituido por la bentonita, el sílice coloidal, el sílice microcristalino y el caolín.

15. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el agente tixótopo es una substancia orgánica, constituida por un éster de un ácido graso hidroxilado, más particularmente un triglicérido de tal ácido.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el agente tixótopo es el triglicérido del ácido hidroxi-12-esteárico.

20. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el plastificante es un éster de un ácido carboxílico alifático que contiene de 2 a 24 átomos de carbono.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el plastificante es un éster mixto de un glicol y/o la glicerina con un



ácido graso y un ácido alifático inferior.

10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque el plastificante está constituido por el éster diacético del monooleato de glicerilo.

5. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el solvente es el etanol.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el excipiente contiene una o varias sustancias medicamentosas, colorantes, sulfurosas y/o alquitranosas.

10. 13.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE APOSITOS".

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas; foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 13 JUN. 1969

P. A. M. CURELL SUÑOL

Por Poder  
Firmado: J. Carbonell

dv.