



25

412853

412853

P.- 53.900

Deutsche Anmeldung
P 22 13 604.5-41

Int. Cl.:	A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

F.R. 11-4-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de MERZ & CO.

entidad alemana

con domicilio en Eckenheimer Landstrasse 100-104,
6 Frankfurt am Main, República Federal
Alemana

por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CUERPOS MOL-
DEADOS "

(Clase Internacional A61k)

412853

20 13



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados que son introducidos en la vagina femenina.

5 Especialmente el invento concierne a procedimientos para la producción de supositorios vaginales para evitar la concepción.

Para evitar localmente la concepción se conocen sustancias espermaticidas en forma de tabletas formadoras de espuma, supositorios y espumas.

10 Así, de la memoria de patente de los Estados Unidos 3.062.715 se conocen tabletas vaginales a base de polvos efervescentes y sustancias gomosas (coloides) que deben producir una rápida disgregación de las tabletas y por consiguiente una rápida disolución. Si cuando se uti-
15 lizan tales tabletas no está disponible suficiente sustancia de secreción natural, las tabletas sólo se disuelven de modo muy incompleto, lo cual conduce a un efecto protector insuficiente.

20 En la patente alemana 893.997 se describen supositorios vaginales que en lo esencial consisten en un excipiente céreo y en un compuesto espermaticida. Después de la fusión esta masa de excipiente forma con los líquidos corporales acuosos una emulsión muy viscosa del tipo de aceite en agua, en la cual no se reparte homogéneamente
25 la sustancia activa espermaticida. Esto perjudica al

25



412853

efecto protector.

Además se conocen aerosoles espumosos, que consisten en espuma recientemente preparada. No obstante, es molesta la manipulación de estas espumas terminadas, ya
5 que para la aplicación es necesario un medio auxiliar adicional en forma de un tubo dosificador o introductor. En el caso de la utilización de una cantidad de espuma demasiado pequeña, lo cual jamás se puede excluir enteramente en el caso de una aplicación por parte del mismo individuo,
10 disminuye también el efecto protector.

Los medios conocidos para evitar localmente la concepción no son enteramente satisfactorios en lo que se refiere al efecto seguro que puede lograrse; especialmente en el caso de tabletas espumadas o de supositorios,
15 el efecto protector logrado depende grandemente de la cantidad presente de sustancia de secreción vaginal y dado que ésta puede oscilar, resulta de ello una inseguridad permanente.

La misión del invento es producir cuerpos moldeados que puedan ser introducidos con facilidad en la vagina femenina y estén compuestos de manera tal que por sí mismos con una pequeña secreción de líquido en la vagina
20 generen con seguridad un gran volumen de mezcla activa como espermatocida.

25 El invento concierne a un procedimiento para la

16.4.73



412853

5 producción de cuerpos moldeados que son introducidos en
la vagina femenina, que está caracterizado por las opera-
ciones de fusión de polietilenglicol que funde a la tem-
peratura corporal, soluble en agua, a temperaturas entre
5 55 a 70°C para formar una masa fundida transparente, adi-
ción de un agente espermatocida y disolución con agita-
ción, adición de un ácido orgánico sólido soluble en
agua y de un estabilizador de espuma sólido bajo vigorosa
agitación a 500 hasta 800 vueltas/minuto durante 30 a 45
10 minutos con el fin de obtener una suspensión homogénea,
adición de una sal que en contacto con agua acidificada
desprende dióxido de carbono, con vigorosa agitación a
500 hasta 800 vueltas/minuto hasta que está suspendida
uniformemente la sal, colada de la suspensión en estado
15 fundido en moldes oblongos previamente producidos, y en-
friamiento con aire hasta la solidificación de la masa.

Los cuerpos moldeados producidos de acuerdo con
el invento proporcionan debido a la fusión y disolución
con formación de espuma en la vagina una seguridad doble
20 en la utilización, y precisamente de modo independiente
de la cantidad de sustancia de secreción vaginal. Este
efecto se ha comprobado no sólo "in vitro" sino también
"in vivo". Esta seguridad es aumentada aún más haciendo
que el supositorio vaginal producido de acuerdo con el
25 invento desarrolle ya poco después de la introducción su

412853



plena actividad y la conserve durante un espacio de tiempo largo.

De acuerdo con el invento, en calidad de sustancia que funde a la temperatura corporal se utiliza preferiblemente polietilénglicol soluble en agua de longitud de cadena apropiada o una mezcla de diferentes polietilénglicoles. Una mezcla especialmente preferida consiste en polietilénglicol con un peso molecular de alrededor de 1000 y en polietilénglicol con un peso molecular de alrededor de 1350, ambos a partes iguales. Otra mezcla apropiada consta de partes iguales de cada uno de los compuestos polietilénglicol 1050 y polietilénglicol 1250. Como fracción ampliamente uniforme puede utilizarse polietilénglicol en el margen de pesos moleculares de 1100 a 1150. Tales polietilénglicoles forman después de la fusión eventualmente con la sustancia de secreción vaginal, bajo el efecto de la mezcla de sustancias que desprenden gases, una espuma muy homogénea.

Preferiblemente de acuerdo con el presente invento se utiliza, en calidad de mezcla de sustancias que desprenden gases, un ácido orgánico soluble en agua, sólido a la temperatura ambiente, y un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como bicarbonato de sodio. Como ácidos orgánicos sólidos solubles en agua son apropiados además hidrógenotartrato de sodio,

412853

25



ácido succínico o ácido cítrico. Como agente donador de dióxido de carbono es apropiado también glicolcarbonato de sodio. La mezcla de sustancias empleada de modo preferente consta de ácido tartárico y bicarbonato de sodio. La mezcla de sustancias indicada conduce a un suficiente desprendimiento de dióxido de carbono, sin que aparezcan valores de pH fisiológicamente indeseables.

5

10

De modo preferible, la mezcla está compuesta de modo tal que después de disolverse en agua comunique a ésta un valor de pH entre 4 y 6.

15

20

Desde luego, ya se ha propuesto producir supositorios a base de determinadas mezclas de polietilenglicol en mezcla con fosfato de sodio secundario y carbonato de sodio, pero esta mezcla no es apropiada como base para un supositorio vaginal para impedir localmente la concepción ya que la mezcla, por un lado, no funde a la temperatura corporal y, por otro lado, después de disolverse en el medio acuoso comunica a éste un valor de pH de 8,8. Para un agente anticonceptivo de efecto local del tipo citado es ventajoso que en utilización se conserve un valor de pH ligeramente ácido. Además se conocía la mala solubilidad de substratos o excipientes para supositorios a base de polietilenglicol.

25

De modo preferible la mezcla de acuerdo con el invento contiene adicionalmente una sustancia estabiliza-

412853



dora de la espuma tal como laurilsulfato de sodio, lauril-
étersulfato de sodio o estabilizadores similares de la es-
puma, tales como por ejemplo aceite de ricino etoxilado.
Este aditivo hace que en la utilización la espuma se de-
5 sarrolle de modo uniforme y se conserve estable durante
largo tiempo.

Un agente espermatocida bien utilizable en la
mezcla de acuerdo con el invento es el para-nonilfenoxi-
polietoxietanol, de por sí conocido como anticonceptivo.
10 Otros espermatocidas apropiados son triisopropilenfenilo-
xipolietoxietanol o bromuro de cetilpiridinio. El para-
nonilfenoxipolietoxietanol se reparte homogéneamente en
la espuma formada y es repartido por toda la vagina de
modo homogéneo con la espuma que se genera. Gracias a la
15 elevada estabilidad de la espuma, el efecto de protección
seguro se conserva durante un espacio de tiempo más lar-
go.

Con el fin de facilitar la utilización, el agen-
te anticonceptivo de acuerdo con el invento tiene preferi-
20 blemente la forma de un cuerpo moldeado oblongo, por ejem-
plo la forma de un torpedo o una forma ovoidal, siempre con
un peso de aproximadamente 2 a 5 g.

Para la producción se funde, a una temperatura
de 55 a 70°C, polietilenglicol con un peso molecular apro-
25 piado o una mezcla de diferentes polietilenglicoles en un



412853

recipiente susceptible de ser calentado, provisto con mecanismo de agitación, a base de acero inoxidable. En la masa fundida transparente se disuelve con agitación el espermatozoa. A continuación se agregan, bajo rápida
5 agitación, el ácido orgánico sólido y el estabilizador de espuma sólido. De modo sorprendente se ha manifestado que tienen importancia los correspondientes tamaños de grano de las sustancias añadidas y la velocidad de agitación, con el fin de obtener una suspensión apropiada que
10 después de la solidificación de la masa comunique a los cuerpos moldeados de acuerdo con el invento las superiores propiedades que se buscan. A la suspensión obtenida se agregan a continuación, bajo vigorosa agitación, la sal que desprende dióxido de carbono y eventualmente pequeñas
15 cantidades de aceite de perfume, y se suspenden de modo uniforme y homogéneo. La suspensión terminada es colada a continuación en moldes previamente producidos y se enfría con aire hasta la solidificación de la masa.

Convenientemente los moldes, en los que es colada la masa en estado fundido, consisten en el material
20 definitivo de envasado, por ejemplo en un revestimiento ovoidal de poli(cloruro de vinilo) recubierto. Después de la solidificación de la masa estos moldes son cerrados herméticamente con una lámina de aluminio.

25 Preferiblemente la masa solidificada contiene

412853²⁵³



5 65 a 85% en peso de polietilénglicol, 10 a 20% en peso de mezcla de sustancias que desprenden dióxido de carbono, 2 a 4 % en peso de estabilizador de la espuma, 2 a 5% en peso de espermatocida y eventualmente pequeñas cantidades de aceite de perfume.

Ejemplo 1.

10 1447 partes en peso de polietilénglicol con un peso molecular de aproximadamente 1350, 620 partes en peso de polietilénglicol con un peso molecular de aproximadamente 1000, 75 partes en peso de para-nonilfenoxipolietoxietanol, 200 partes en peso de ácido tartárico, 80 partes en peso de laurilsulfato de sodio y 225 partes en peso de bicarbonato de sodio son mezcladas íntimamente a 55°C por
15 agitación o amasado. A esta temperatura la mezcla susceptible de ser colada es colada en moldes de forma ovoidal en los cuales, después de enfriamiento y solidificación, se forman cuerpos moldeados de forma ovoidal -óvulos- de 2,45 g.

20

Ejemplo 2.

25 En la masa fundida de polietilénglicol, que consta de 2717 partes en peso de polietilénglicol 1350 y 1000 a partes iguales, se disuelven 75 partes en peso de para-nonilfenoxipolietoxietanol. Luego se incorporan con agi-

412853²⁵ 133



5 tación 200 partes en peso de ácido tartárico, 80 partes en peso de laurilétersulfato de sodio, 225 partes en peso de bicarbonato de sodio y 3 partes en peso de aceite de perfume y se suspende en la masa fundida. La masa es co-
lada dentro de moldes a aproximadamente 55°C.

Ejemplo 3.

10 Un recipiente de fusión con una capacidad de 25 litros a base de acero inoxidable, que está equipado con un mecanismo agitador de movimiento rápido y tiene en las paredes de recipiente canales para el bombeo de agua ca-
liente, es llevado a una temperatura de 55 a 70°C mediante circulación por bombeo de agua regulada termostáticamente. En el recipiente calentado se funden bajo eventual agita-
15 ción 3700 g de polietilenglicol con un peso molecular de aproximadamente 1350 y 3700 g de polietilenglicol con un peso molecular de aproximadamente 1000. Con el fin de acce-
lerar el proceso de fusión, la temperatura del recipiente puede ser mantenida durante algunos minutos a aproximadamen-
20 te 70°C. Después de aproximadamente 30 a 60 minutos se obtiene una masa fundida homogénea transparente.

25 En esta masa fundida transparente se incorporan, bajo rápida agitación, con una velocidad de agitación de 500 a 800 vueltas por minuto, 225 g de para-nonilfenoxi-polietoxietanol y se disuelven completamente.

412853

25



A esta masa fundida transparente se agregan a continuación de modo sucesivo 600 g de ácido tartárico seco y anhidro con un tamaño de granos de 50 a 800 μ y 240g de laurilsulfato de sodio en forma de polvo con un tamaño de granos de 20 a 300 μ . Se agita durante aproximadamente 30 a 45 minutos con una velocidad de agitación de 500 a 800 vueltas por minuto, con el fin de obtener una suspensión homogénea. Para las propiedades de esta suspensión tienen considerable importancia los tamaños de granos de los materiales añadidos.

A continuación se incorporan y suspenden en la suspensión, bajo rápida agitación, 675 g de bicarbonato de sodio anhidro con un tamaño de granos de 50 a 1000 μ y 10 g. de aceite de perfume líquido (aceite de perfume número 879 de la firma Dr. O. MARTENS, Munich, República Federal Alemana).

El producto final, en estado fundido, es colado a una temperatura de 55 a 60°C en moldes previamente producidos.

Los moldes llenos son enfriados en un túnel de enfriamiento con aire en el margen de temperaturas entre -5 y -20°C. En el espacio de 12 a 40 minutos ha solidificado completamente la masa. Con el fin de impedir durante el enfriamiento una solidificación demasiado rápida de la masa en la parte superior de los moldes, esta

412853



zona puede ser sometida a irradiación con luz de infrarrojos.

5 La utilización adecuada del supositorio vaginal de acuerdo con el invento con fines anticonceptivos conduce a un efecto protector muy seguro. Investigaciones clínicas del contenido de la vagina pocos minutos después de haberse efectuado el coito demuestran en todos los casos (44) que no pudieron detectarse en la vagina espermatozoos móviles: Incluso al disminuirse la cantidad de sustancia activa (27 veces 1/2 óvulo) en ningún caso se encontraron espermatozoos móviles en la vagina. En ningún caso pudieron detectarse espermatozoos en el canal cervical. Cuando el coito se efectuó inmediatamente después de la aplicación (3 casos), a pesar de ello sólo se pudieron detectar en la vagina espermatozoos sin vida; en ningún caso se detectaron espermatozoos en el canal cervical. Incluso después de un tiempo de espera de dos horas entre la aplicación y el coito (8 casos) las muestras tomadas de la vagina contenían sólo células seminales inmóviles y en el canal cervical no se encontró ninguna célula seminal.

10

15

20

El progreso técnico del supositorio vaginal de acuerdo con el invento se deduce además del hecho de que éste, incluso en presencia de una secreción de líquido muy pequeña, desarrolla en el espacio de pocos minutos una espuma permanente y densa, que se conserva durante

25



largo tiempo, mientras que esta finalidad no podía lograrse con una tableta vaginal conocida que tenia un contenido de sustancias que desarrollan CO₂, tal como se describe en la memoria de patente de los Estados Unidos

5 3.062.715 como agente anticonceptivo. Para este fin se comparó con fines de simplicidad la tableta vaginal conocida bajo el nombre de comercial Speton, con la composición siguiente:

10 9,50 mg de 4-(N-clorosulfonamido)-benzoato
disódico
165,00 mg de ácido tartárico
170,00 mg de bicarbonato de sodio
855,50 mg de sustancia excipiente

15 en lo que respecta a su comportamiento de disolución en medio acuoso diverso con el presente supositorio vaginal.

En este caso se mostró que, desde luego la tableta vaginal se disolvía en presencia de 0,5 ml de agua (vaso de vidrio de boca ancha, agitador magnético, temperatura constante del agua de 37°C) con lento desprendimiento de gases en el espacio de 1 a 2 minutos, pero que el proceso de disolución inicialmente rápido se detenía con mucha rapidez, ya que la pequeña cantidad de humedad era fijada por la tableta. Con utilización de 1 ml de
20
25 agua la tableta se disolvía, en efecto, en el espacio de

412853

25



unos pocos minutos rápidamente con intenso desprendimiento de gases, pero no se pudo observar ninguna formación de espuma en el sentido del invento.

En las mismas condiciones se mezcló el supositorio vaginal reivindicado con la composición:

5

75 mg de para-nonilfenoxipolietoxietanol

200 mg de ácido tartárico

225 mg de bicarbonato de sodio

430 mg de laurilsulfato de sodio

10

3 mg de aceite de perfume

2370 mg de sustancia excipiente, que consta de

una mezcla de polietilenglicol de P.M. 1000

y polietilenglicol de P.M. 1350;

con 0,5 ml de agua, obteniéndose el resultado de que inme-

15

diatamente se inició un desprendimiento de espuma fina

con simultánea disolución del supositorio, que aumentó

continuamente en cuanto a su volumen. Después de 15 minutos,

y en el caso de utilización de 1 ml de agua ya algo más

temprano, estaba terminado el proceso de disolución. La

20

espuma formada era de poros finos y homogénea (enfocada fotográficamente en el preparado coloreado) y se mantuvo

como tal al menos durante 90 minutos.

La presente solicitud que corresponde a la pre-

sentada en la República Federal Alemana el 21 de Marzo

25

de 1972, con el número P 22 13 604.5-41, se acoge a los

412853

25



beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10
15
20
25

1ª.- Procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados que son introducidos en la vagina femenina, caracterizado porque se efectúa la fusión de polietilén-glicol que funde a la temperatura corporal, soluble en agua, a temperaturas entre 55 a 70°C para formar una masa fundida transparente, se agrega un agente espermatocida y se disuelve con agitación, se agrega un ácido orgánico sólido soluble en agua y un estabilizador de la espuma sólido bajo vigorosa agitación a 500 hasta 800 vueltas por minuto durante 30 a 45 minutos con el fin de obtener una suspensión homogénea, se agrega una sal que en contacto con agua acidificada desprende dióxido de carbono, bajo vigorosa agitación a 500 hasta 800 vueltas por minuto, has-

16.4.73



25

412853

ta que la sal está suspendida uniformemente, se cuele la suspensión en estado fundido en moldes oblongos previamente producidos, y se enfría con aire hasta la solidificación de la masa.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el polietilenglicol consiste en una mezcla de polietilenglicol con un peso molecular de alrededor de 1000 y de polietilenglicol con un peso molecular de alrededor de 1350.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el espermatocida es para-nonilfenoxipolietoxietanol.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido orgánico sólido consiste en ácido tartárico seco y anhidro con un tamaño de granos entre 50 y 800 μ .

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el estabilizador de espuma consiste en laurilsulfato de sodio en forma de polvo y seco con un tamaño de granos de 20 a 300 μ .

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la sal que desprende dióxido de carbono consiste en bicarbonato de sodio anhidro con un tamaño de granos de 50 a 1000 μ .

25 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

16.4.73

412853



caracterizado porque los moldes tienen forma ovoidal.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque los moldes consisten en poli(cloruro de vinilo) recubierto y estos moldes constituyen al mismo tiempo el envase para el cuerpo moldeado.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el aire para el enfriamiento de los moldes tiene temperaturas entre -5 y - 20°C, y los moldes son enfriados durante 12 a 40 minutos.

10ª.- Procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados.

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

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

Madrid, 25 ABR. 1973

P.A.

Alberto de Eizaburo
Per Feddy

16.4.73
MTR.