

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ A1
	⑫	450235	
	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		28 JUL. 1976	

PATENTE DE INVENCION

⑨① PRIORIDADES:	⑨② FECHA	⑨③ PAIS
⑨① NUMERO		
P 26 02 297.9	22-1-1976	ALEMANIA

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	④⑧ CLASIFICACION INTERNACIONAL	④⑨ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K 9/02	

④④ TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparaci3n de un producto base de supositorio vaginal para fines medicinales, como soporte para un agente - espermicida.

④⑤ SOLICITANTE (S)

MERZ & CO (sociedad alemana).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6000 FRANKFURT (MAIN) 1 (Alemania Federal)
Eckenheimer Landstrasse 100-104

④⑥ INVENTOR (ES)

Arthur SCHERM (nacionalidad alemana).

④⑦ TITULAR (ES)

④⑧ REPRESENTANTE

D. Carlos Roeb Ungeheuer.

1 El presente invento se relaciona con la preparación de su-
positorios vaginales espermicídicamente activos, en que
la base del supositorio contiene, en adición a un esper-
micida, un agente espumante, y el supositorio está com-
5 puesto de tal modo que, cuando entra en contacto con flui-
do del cuerpo, la base del supositorio se disuelve o de-
rrite y se libera un gas formador de espuma.

El invento se relaciona particularmente con mejoras en
la preparación de supositorios vaginales activos esper-
micídicamente del carácter descrito en la patente de EE.
10 UU. 3.876.757 y en la patente británica 1.053.615. Estas
patentes muestran supositorios vaginales activos esper-
micídicamente, consistentes esencialmente en material po-
límero soluble en agua, que se derrite a la temperatura
15 del cuerpo, teniendo dispersos en ellos cantidades memo-
res de un espermicida, un agente espumante operativo, cuan-
do el supositorio se disuelve en medios acuosos, para ge-
nerar un gas formador de espuma y un agente estabilizan-
te de espuma.
20

Es un objeto del invento preparar supositorios vaginales
nuevos y más eficaces, activos espermicídicamente. Es
otro objeto del invento preparar supositorios vaginales
activos espermicídicamente, del tipo descrito, teniendo
25 estabilidad incrementada en la espuma producida. Otro ob-
jeto del invento es evitar los inconvenientes de la téc-
nica anterior y obtener aquellas ventajas que aparecerán
según va avanzando la descripción.

30 El invento se relaciona con la preparación de suposito-

1 rios activos espermicídicamente, consistentes esencial-
mente en un material sólido, polímero, soluble en agua,
que se derrite a la temperatura del cuerpo, teniendo dis-
perso en el mismo un espermicida, un agente espumante
5 operativo cuando el supositorio se disuelve en medios
acuosos, para generar un gas formador de espuma, y un
agente estabilizante de espuma, cuya mejora se caracte-
riza porque el agente estabilizante de espuma compren-
de un surfactante, eficaz para reducir la presión de su-
10 perficie del agua a menos de 45 dinas por centímetro y
lactalbúmina. El nuevo agente estabilizante de espuma
comprende ventajosamente desde alrededor de 2 hasta al-
rededor de 4% de lauril sulfato de sodio y una cantidad
de lactalbúmina, que alcanza desde aquella eficaz para
15 conferir estabilidad incrementada a la espuma produci-
da, hasta no más de alrededor de 10%. También, el agen-
te espumante, comprende ventajosamente una mezcla de bi-
carbonato soluble en agua, ventajosamente bicarbonato
20 sódico y un ácido sólido débil, ventajosamente ácido tar-
tárico. Otros ácidos débiles sólidos comprenden, ácido
cítrico, ácido bórico, fosfato de sodio de dihidrógeno
y semejantes. Si se desea, puede usarse ácido sulfámico,
como ácido débil sólido y, en tal caso, el bicarbonato
25 puede ser sustituido por un nitrito, por ejemplo, nitri-
to amónico. También pueden usarse aquellos otros agen-
tes espumantes, que son conocidos para generar un gas
formador de espuma cuando se ponen en contacto con un
30 medio acuoso. Una combinación de bicarbonato sódico y

1 ácido tartárico se ha encontrado particularmente venta-
josa, sin embargo, ya que produce una espuma homogénea
y no confiere acidez objeccionable a la espuma. A este
5 fin, el bicarbonato, usado ventajosamente, es en ligero
exceso de lo estequiométrico, es decir hasta alrededor
de 10 ó 15% de exceso. El material polímero soluble en
agua, ventajosamente es un polietileno glicol soluble
en agua, de longitud de cadena adecuada o una mezcla de
10 diferentes polietileno glicoles, de tal modo que se fun-
da a la temperatura del cuerpo. Una mezcla particular-
mente preferida de polietileno glicol comprende polieti-
leno glicol con un peso molecular de alrededor de 1.000
y polietileno glicol con un peso molecular de alrededor
15 de 1.350 en partes iguales. Otra mezcla útil comprende
partes iguales de polietileno glicol 1.050 y polietileno
glicol 1.250. Como fracción uniforme de polietileno es
útil la fracción dentro del alcance de peso molecular
20 desde 1.100 a 1.150. Tales composiciones de polietileno
glicol al derretirse en contacto con las secreciones
vaginales, forman una espuma muy homogénea bajo la acción
de la mezcla de sustancias, que desarrollan gas.
El surfactante, ventajosamente es lauril sulfato de so-
25 dio, sulfato de éter de lauril sodio o aceite de ricino
etoxilizado o semejante, todos como se ha descrito en la
patente de EE.UU. 3.876.757. Estos surfactantes son to-
dos eficaces para reducir la tensión superficial a menos
de 45 dinas por centímetro y para facilitar y estabili-
30 zar así la formación de la espuma.

1 Tan poco, como alrededor de 2 hasta alrededor de 4 ó 5%
de surfactante es eficaz para este propósito. Cualquier
cantidad menor, que reduzca eficazmente la tensión super-
ficial, sin embargo, podría usarse, y también podrían
5 usarse cantidades mayores, pero son antieconómicas.
De acuerdo con el invento, el efecto del surfactante en
la formación de espuma y estabilización de la misma, se
fomenta incorporando lactalbúmina. Esta, ventajosamente,
se incorpora en aquella cantidad, que confiera estabili-
10 dad incrementada a la espuma, lo que será ordinariamente
desde alrededor de 2 por ciento hasta no más de alrede-
dor de 10 por ciento. Podrían usarse, sin embargo, mayo-
res cantidades, en tanto que no afecten adversamente al
carácter de la base del supositorio.
15 Un espermicida, particularmente adecuado para el uso en
la composición, de acuerdo con el procedimiento es p-mo-
nildefiloxipolietoxietanol, que es conocido en sí para
contracepción. Otros espermicidas útiles, de acuerdo con
20 el procedimiento son trisópropileno femoxi polietoxi
etanol o cetilpiridinio bromuro, p-nonilfeniloxipolieto-
xietano se distribuye homogéneamente en la espuma según
se forme y se distribuye por igual y uniformemente por
encima de todas la vagina, junto con el desarrollo de la
25 espuma. Debido a la alta estabilidad de la espuma, se
mantiene el efecto protector seguro, durante un periodo
de duración extremadamente prologado.
En algunos casos es útil añadir pequeñas cantidades de
30 aceite de perfume. Aceites de perfumes útiles son rosa

1 roja núm.065074 vendido por DRAGOCO en Holzmindem, Alemania Occidental o aceite de perfume núm. 879 vendido por Dr. O. Martens Munich, Alemania Occidental.

5 Con el fin de facilitar la aplicación de la composición el agente contraceptivo se forma preferentemente en los contornos de un cuerpo conformado longitudinalmente, tal como un torpedo o un huevo, teniendo un peso entre alrededor de 2 y alrededor de 5 gramos.

10 Para la preparación de la composición, una mezcla de un polietileno glicol, teniendo un peso molecular adecuado o una mezcla de diferentes fracciones de polietileno glicol, el espermicida, el aceite espumante, el estabilizador de espuma, y si hubiera necesidad, cierta sustancia adicional, (aceite de perfume) se derriten a una temperatura elevada y los varios componentes se mezclan íntimamente entre sí por agitación. Sin enfriar, la mezcla líquida es vertida subsiguientemente en formas deseadas, por ejemplo de huevo, y se enfrían para solidificar la masa. Una descripción más detallada del procedimiento según el invento, se expone en los ejemplos. La mezcla contiene preferentemente desde alrededor de 65 hasta alrededor de 85% de polietileno glicol desde alrededor de 10 hasta alrededor de 20% de agente espumante, desde alrededor de 4 hasta alrededor de 14 por ciento de estabilizante de espuma, de lo que entre alrededor de 2 y alrededor de 4% es surfactante y entre alrededor de 2 y alrededor de 10 por ciento es lactalbúmina. A esta base puede agregarse un espermicida en la cantidad de alrede-

15

20

25

30

1

5

10

15

20

25

30

dor de 2 hasta alrededor de 5% de espermicida.
Las partes y tantos por ciento son de peso, a no ser que se especifique de otro modo.

PREPARACION I

108,675 g. de polietileno glicol 1000 y 108,675 g. de polietileno glicol 1350, se mezclan íntimamente por agitación o amasado con 6,12 g. de p-nonilfenoxipolietoxietanol, 18,36 g. de bicarbonato sódico, 16,29 g. de ácido tartárico y 6,4 g. de Lauril sulfato de sodio a 50°C. A esta temperatura la mezcla vertible se vacía en moldes en forma de huevo y se enfría a temperatura ambiente. El peso de los óvulos vaginales importó 3 g.

EJEMPLO 1

PARTE A

Biguiendo el procedimiento de PREPARACION I, se incluyó, junto con 6,4 g. de Lauril sulfato de sodio, 5,4 g. de Lactalbúmina para dar un supositorio vaginal espermicidamente activo (peso: 3 g) teniendo la siguiente composición:

Polietileno glicol 1000)	
Polietileno glicol 1350)	80,54%
p-nonilfenoxipolietoxietanol	2,26%
Bicarbonato de sodio)	
Acido tartárico)	12,83%
Lauril sulfato de sodio	2,37%
Lactalbúmina	2,0%

PARTE B

El procedimiento de la parte A fue seguido, excepto que

1 la lactalbúmina fue incrementada para dar 5% de lactalbúmina.

PARTE C

5 El procedimiento de la Parte A fue seguido excepto que la lactalbúmina fue incrementada para dar 7% de lactalbúmina.

PARTE D

10 Fue seguido el procedimiento de la Parte A excepto que la lactalbúmina fue incrementada para dar 10% de lactalbúmina.

PREPARACION II

15 95,87 g. de polietileno glicol 1000 y 95,87 g. de polietileno glicol 1350 se mezclaron íntimamente por agitación o amasado con 13,5 g. de p-nomilfenoxipolietoxietanol, 27,0 g. de bicarbonato sódico, 23,4 g. de ácido tartárico y 5,0 g. de lauril sulfato de sodio a 50°C. A esta temperatura la mezcla vertible se vació en moldes en forma de huevo y se enfrió a temperatura ambiente. El peso de los óvulos vaginales importó 3 g.

EJEMPLO 2

PARTE A

25 Siguiendo el procedimiento de PREPARACION II, pero incluyendo, junto con los 5,0 g. de lauril sulfato de sodio, 8,06 g. de lactalbúmina se obtuvo un supositorio vaginal espermicídicamente activo (peso 3 g.) de la siguiente composición%

- Polietileno glicol 1000)
- Polietileno glicol 1350) 71,36%

30

1	p-nomilfenoxipolietoxietanol 5,02%
	Bicarbonato de sodio) Acido tartárico).....18,76%
	Lauril sulfato de sodio 1,86%
	Lactalbúmina 3,0%
5	<p style="text-align: center;"><u>PARTE B</u></p> <p>Se siguió el procedimiento de la Parte A, excepto que la lactalbúmina fue incrementada para dar 7% de lactalbúmina.</p>
10	<p style="text-align: center;"><u>PARTE C</u></p> <p>Se siguió el procedimiento de la Parte A, excepto que la lactalbúmina fue incrementada para dar 10% de lactalbúmina.</p>
15	<p style="text-align: center;"><u>PREPARACION III</u></p> <p>7,74 g. de p-nomilfenoxipolietoxietanol se disolvieron en una fusión compuesta de 99,71 g. de polietileno glicol 1000 y 99,71 g. de polietileno glicol 1350. Subsiguientemente se suspendieron en dicha fusión 18,36 g. de bicarbonato sódico, 16,29 gr. de ácido tartárico y 10,80</p>
20	<p>g. de lauril sulfato de sodio. La fusión se vació en moldes de 3 g. cada uno.</p>
	<p style="text-align: center;"><u>EJEMPLO 3</u></p>
	<p style="text-align: center;"><u>PARTE A</u></p>
25	<p>Siguiendo el procedimiento de PREPARACION III, pero incluyendo, junto con los 10,80 g. de lauril sulfato de sodio, 19,01 g. de lactalbúmina, se obtuvo el siguiente supositorio vaginal espermicídicamente activo(peso: 3 g.)</p>
30	<p style="text-align: center;">:</p>

1	Polietileno glicol 1000)	
	Polietileno glicol 1350)	73,42% :
	p-nonilfenoxipolietoxietanol	2,85%
	Bicarbonato sódico)	
5	Acido tartárico)	12,75%
	Lauril sulfato de sodio	3,98%
	Lactalbúmina	7,0%

PARTE B

10 El procedimiento de la Parte A fue seguido, excepto que la lactalbúmina se incrementó para dar 10% de lactalbúmina.

15 Los siguientes ejemplos fueron comparados con las correspondientes preparaciones para determinar disolución y estabilidad de espuma. En cada ensayo, un supositorio se colocó en 0,7 mililitros de agua. El tiempo, que necesitó el supositorio para disolverse, fue anotado, como lo fue la altura de la espuma en centímetros después de una hora. Los resultados obtenidos se tabularon en la siguiente tabla.

20 Se observará que la inclusión de lactalbúmina incrementó el tiempo de disolución y dió una estabilidad incrementada a la espuma. Se reconoce bien en esta técnica que, cuanto más tiempo necesite el supositorio para disolverse,

25 y cuanto más prolongada se obtenga la espuma estable, tanto más eficaz será el supositorio para su propósito propuesto.

30

T A B L A
GAMBIO POR LA ADICION DE LACTALBUMINA

	PRE- PARA- Ejemplo CION. I				PRE- PARA- Ejemplo II CION.				PRE- PARA- Ejemplo III CION.				
	I	A	B	C	D	II	A	B	C	III	A	B	
	5	Ovulo va- ginal lac- talbúmina g/3g	0.06	0.15	0.21	0.3	-	0.09	0.21	0.3	-	0.21	0.3
		= 2%	= 5%	= 7%	= 10%	-	= 3%	= 7%	= 10%	-	= 7%	= 10%	
	valor pH.	6.0	5.8	6.3	5.4	6.2	5.0	5.4	6.0	6.1	4.3	6.0	6.2
10	Tiempo de di- solu- ción (min.) en 0,7 ml de agua	13	15	17	17	18	16	17	20	20	15	21	20
15	Esta- bilidad de es- puma como nivel de es- puma en cm después de 1 h.	1.4	1.4	3.0	3.0	3.4	1.4	1.6	3.0	3.5	1.0	3.0	3.5

La presente patente de invención recaerá sobre las siguientes rei-
vindicaciones.

o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o

o-o-o-o-o-o-o-o-o

o

REIVINDICACIONES
=====

1

5

10

15

20

25

30

1 - Procedimiento para la preparaci3n de un producto base de supositorio vaginal para fines medicinales como soporte para un agente espermicida, consistente esencialmente en un material pol3mero s3lido soluble en agua, que se derrite a temperaturas del cuerpo, un agente espumante operativo cuando el supositorio se disuelve en medio acuoso para generar un gas formador de espuma, y un agente estabilizante de espuma, caracterizado porque comprende la etapa de mezclar el material pol3mero con el agente espumante y un agente estabilizante de espuma comprendiendo un surfactante, que es eficaz para reducir la tensi3n superficial de agua a menos de 45 dinas por cent3metro y lacto-alb3mina, mientras el material pol3mero est3 en estado fluido o derretido, y enfriando la fusi3n y form3ndola con moldes adecuados o formas para producir un producto supositorio moldeado, que es un s3lido a temperaturas ambiente y que se caracteriza por tener el deseado contorno y por tener caracter3sticas mejoradas de estabilidad de espuma al ponerse en contacto con agua o fluido acuoso.

2 - Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizado porque el agente espumante comprende una mezcla de un bicarbonato soluble en agua y un 3cido d3bil s3lido.

3 - Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 2, caracterizado porque el agente espumante comprende desde alrededor de 10 hasta alrededor de 20 por ciento de una mezcla de bicarbonato s3dico y 3cido tart3rico.

4 - Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 1, caracteriza-

- 1 do porque la cantidad de material polímero sólido soluble en agua es de alrededor de 65 hasta alrededor de 85 por ciento, la cantidad de agente espumante, desde alrededor de 10 hasta alrededor de 20 por ciento, y la cantidad de agente estabilizante de espuma, desde alrededor de 4 hasta
- 5 ta alrededor de 14 por ciento.
- 5 - Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el agente estabilizante de espuma comprende de alrededor de 2 hasta alrededor de 5 por ciento de lauril sulfato de sodio y una cantidad de lactoalbúmina alcanzando desde la cantidad que es eficaz para conferir estabilidad incrementada a la espuma producida hasta y no más de 10 por ciento.
- 10 6 - Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material polímero, soluble en agua es polietileno glicol.
- 15 7 - Procedimiento según las reivindicaciones precedentes caracterizado porque una cantidad menor de un espermicida se dispersa en la fusión.
- 20 8 - Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la cantidad de espermicida es desde alrededor de 2 hasta alrededor de 5 por ciento de peso.
- 25 9 - Procedimiento según las reivindicaciones 7 ó 8, caracterizado porque el espermicida es p-nomilfenoxipolietoxietanol.
- 30 10 - Procedimiento para la preparación de un producto base de supositorio vaginal para fines medicinales como soporte para un agente espermicida.
- Según se describe y reivindica en esta memoria descrip-

1
5
10
15
20
25
30

tiva.

Y cuya memoria descriptiva consta de 13 hojas de texto, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Julio de 1976.

CARLOS ROEB
P. P.
Fdo.: Pedro Matamoros