

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

459,938

ES	10	NUMERO	10	A1
	21	459.938		
	22	FECHA DE PRESENTACION		
		20-6-77		

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
72960/76	21-6-76	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UNA COMPOSICION FARMACEUTICA EN FORMA DE UN GEL DE POLIMERO CARBOXIVINILICO, PARA INSERCCION EN EL CUERPO".

71 SOLICITANTE (S)

TOKO-YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA (7020)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 9, 3-Chome, Honjyonakadori Cyodo-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Takuzo Kamishite

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ESTABURU MARTINEZ (P.- 66.116)

POOR QUALITY

Fundamento del invento

Anteriormente se han empleado composiciones farmacéuticas de una clase similar en forma de supositorios sólidos que tienen una base de aceite o grasa, o en forma de agentes líquidos. Sin embargo, los agentes líquidos tienen la propiedad de derramarse o ser expulsados del cuerpo después de la inserción y el ingrediente farmacéutico no se absorbe suficientemente en el cuerpo. Un supositorio es una composición farmacéutica que es sólida a temperatura ambiente, en el que está contenido un ingrediente farmacéutico en una composición base, tal como manteca de cacao, que funde gradualmente con el calor del cuerpo. Dicha composición requiere largo tiempo para fundirse en el cuerpo, durante el cual se forma una película de la composición base sobre la membrana mucosa del cuerpo, y la absorción del ingrediente farmacéutico en el cuerpo es suprimida, reduciendo por lo tanto el efecto medicinal. Un supositorio debe conservarse a bajas temperaturas de modo que retenga una forma fija y mantenga una solidez suficiente cuando se inserta en el cuerpo. También un supositorio da una sensación desagradable al paciente en el momento de la inserción, es difícil de insertar, y cuando se inserta en el recto pueden ser expulsados en el estado original. Por lo tanto, el supositorio no ha sido solo inconveniente en su empleo sino también insuficiente en su aspecto medicinal.

Por otro lado, comúnmente han sido administradas composiciones farmacéuticas por inyección en el cuerpo. La inyección es un método eficaz para proporcionar

una concentración deseada en la sangre y realizar un efecto medicinal, pero puede dar lugar a un trastorno nervioso, especialmente contracción del tejido muscular, tal como una contracción del músculo femoral cuádriceps. Por esta razón, la administración por inyección ha llegado a ser estrictamente restringida.

En un intento para obtener una composición farmacéutica que pueda proporcionar suficiente efecto medicinal y pueda administrarse con seguridad en dosis adecuadas, el autor del presente invento realizó intensos estudios y encontró que una composición farmacéutica, que comprende una composición base en forma de gel que tenía una viscosidad específica basada en un polímero carboxivinílico impregnada con un ingrediente farmacéutico, tiene excelentes propiedades cuando se compara con los supositorios convencionales y satisface completamente su fin medicinal deseado.

Resumen del invento.

El presente invento se refiere a una nueva composición farmacéutica, más particularmente a una composición farmacéutica en forma de gel adecuada para inserción en el recto, vagina y uretra, comprendiendo dicha composición una mezcla de una solución acuosa de polímero carboxivinílico con un compuesto básico soluble en agua y un ingrediente farmacéutico, siendo dicha mezcla un gel que tiene un valor de pH de 4 a 10 y una viscosidad de 5.000 a 100.000 centipoises a 20°C.

Descripción detallada del invento.

De acuerdo con el presente invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica para inserción, comprendiendo dicho procedimiento mezclar uniformemente en una solución acuosa del polímero carboxivinílico, un compuesto básico soluble en agua y un ingrediente farmacéutico para formar una composición de gel que tiene una viscosidad en un intervalo de 5.000 a 100.000 centipoises a 20°C. La composición resultante es adecuada para inserción en el recto, vagina o uretra. El compuesto base para la composición comprende una mezcla de una solución acuosa de polímero carboxivinílico con un compuesto básico soluble en agua, teniendo dicha mezcla un valor de pH desde 6,5 a 7,5 y una viscosidad desde 5.000 a 100.000 centipoises a 20°C. Y una composición farmacéutica de inserción adecuada para inserción en el recto, vagina o uretra, comprende una mezcla de una solución acuosa de polímero carboxivinílico con un compuesto básico soluble en agua y un ingrediente farmacéutico, siendo dicha mezcla un gel que tiene un valor de pH de 4 a 10 y una viscosidad de 5.000 a 100.000 centipoises a 20°C.

El polímero carboxivinílico que puede emplearse de acuerdo con el presente invento es un polímero vinílico con grupos carboxilo activos, polímero en polvo blanco, fuertemente iónico y ligerante ácido e hidrófilo que puede prepararse polimerizando una mezcla monómera que consiste principalmente en ácido acrílico, como se muestra en Chem. Eng. News 36, nº 39, página 64 (29 de

Septiembre, 1958). También puede emplearse en el presente invento Carbopol 934, 940 y 941, que está disponible comercialmente de Goodrich Chemical Co. El polímero carboxivinílico tiene grupos carboxilo libres, y es ácido en solución acuosa. Cuando se neutraliza con un compuesto básico, llega a ser un gel viscoso.

En el presente invento, los compuestos básicos solubles en agua que han de emplearse para neutralizar el polímero carboxivinílico son convenientemente, por ejemplo las aminas siguientes: alcoholaminas inferiores (por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina), dialcoholaminas inferiores (por ejemplo dimetilamina, dietilamina, dipropilamina), trialcoholaminas inferiores (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina), alcanolaminas inferiores (por ejemplo metanolamina, etanolamina, etc), dialcanolaminas inferiores (por ejemplo dietanolamina, dimetanolamina, dipropanolamina, dibutanolamina, etc), trialcanolaminas inferiores (por ejemplo, trimetanolamina, trietanolamina, tripropanolamina, tributanolamina, etc), y trimetilolaminometano. La expresión alcohol inferior o alcanol inferior se refiere a compuestos que tengan una cadena alcohólica de hasta 6 átomos de carbono. Además de las aminas anteriores, pueden emplearse bases inorgánicas tales como solución acuosa de amoníaco e hidróxido de metal alcalino etc. Independientemente del tipo de compuesto básico soluble en agua empleado, la neutralización del polímero carboxivinílico proporcionará un gel casi de la misma viscosidad.

La neutralización del polímero carboxivinílico por el compuesto básico soluble en agua se realiza

convenientemente de tal manera que se forme generalmente una composición de gel de la viscosidad adecuada a un pH sustancialmente neutro, es decir un valor de pH de 6 a 8. Dependiendo del ingrediente farmacéutico, se adopta una forma líquida en la que el ingrediente tenga la estabilidad más adecuada. Al añadir el ingrediente farmacéutico, el pH de la composición en forma de gel en el presente invento puede variar dentro del intervalo de 4 a 10.

En el presente invento, el ingrediente farmacéutico utilizable puede ser bien soluble en agua o insoluble en agua. Cuando se emplea un ingrediente farmacéutico que es insoluble en agua, la composición de gel resultante se hace turbia, pero no se sedimenta en la composición, de modo que no hay problema en la dosificación. Sin embargo, se prefiere emplear un solubilizador para hacer transparente a la composición o para acelerar la absorción en el cuerpo o para disolver la composición farmacéutica previamente en un disolvente orgánico soluble en agua. Dichos disolventes orgánicos solubles en agua incluyen propilenglicol, polietilenglicol cuyo peso molecular está entre 300 y 400, crotamiton, lauril-dietanolamida, etc. Entre los anteriores, es más adecuado el propilenglicol debido a su mayor universalidad en el empleo. Un compuesto básico soluble en agua puede también funcionar como disolvente. Como agentes solubilizantes, pueden ponerse de ejemplo agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de ácido graso de polioxietilen-sorbitán (por ejemplo, monopalmitato de polioxietilen-sorbitán, noestearato de polioxietilen-sorbitán), éter alcohólico de polioxietileno (por ejemplo, éter laurílico de polioxi

etileno, éter cetílico de polioxietileno, éter estearílico de polioxietileno, éter oleílico de polioxietileno, éter behenílico de polioxietileno), y alcohol bencílico, etc.

El ingrediente farmacéutico que debe emplearse para el presente invento es preferiblemente uno que sea estable en la composición, es decir, en el medio acuoso y en el agente tensioactivo no iónico. Los ingredientes farmacéuticos adecuados que han de emplearse en la composición del presente invento son, por ejemplo antipiréticos, anti-inflamatorios y analgésicos (por ejemplo aminopirina, sulpirina, aminobenzoato de etilo, alcohol bencílico, indometacina, ibupofreno, ibufenac, ácido lufenámico, cetoprofeno, flurbiprofeno, fenilbutazona, oxifenbutazona, diciclofenac-sodio, mepirizol), hormonas corticales suprarrenales y sus derivados, (por ejemplo, prednisolona, cortisona, triamcinolona, betametasona, hidrocortisona, dexametasona, metil-prednisolona, fluocinolona, acetato de dexametasona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, valerato de dexametasona, valerato de betametasona, benzoato de betametasona, flumetasona, acetato de prednisolona, acetato de dexametasona, valerato de hidrocortisona, valerato de dexametasona), agentes anticancerígenos y antitumorales (por ejemplo, 5-fluorouracilo y sus derivados), antibióticos (por ejemplo cloranfenicol, tetraciclina, penicilina, cefalosporina y sus derivados), agentes antituberculosis (por ejemplo isoniazida, estreptomycin), agentes hormonales (por ejemplo estradiol, testosrona), hipotensores (por ejemplo reserpina), diversas sulfamidas, agentes que disminuyen el nivel de azúcar en sangre (por ejemplo, insulina) y otros germicidi-

das y antisépticos. Como tales, son posible amplias aplicaciones.

En el procedimiento del presente invento, se disuelve o dispersa un ingrediente farmacéutico en una solución acuosa de polímero carboxivinílico, se mezcla uniformemente agitando durante la adición del compuesto básico soluble en agua, y el pH se ajusta de 4 a 10. Alternativamente, el compuesto básico soluble en agua se mezcla mientras se agita con una solución acuosa de polímero carboxivinílico para formar un gel, al que se añade el ingrediente farmacéutico para formar una composición de gel. La composición de gel resultante tiene una viscosidad en el intervalo de 5.000 a 100.000 centipoises a 20°C. Cuando la viscosidad del gel es menor que 5.000 centipoises, la composición tiene una fuerte fluidez y es susceptible de salirse del cuerpo, proporcionando un estado indeseable, cuando la viscosidad es superior a 100.000 centipoises, la composición llega a ser demasiado dura y origina dificultades durante la inserción. Las composiciones que tienen una viscosidad de 10.000 a 60.000 centipoises son generalmente más deseables en el presente invento. A baja viscosidad, el ingrediente farmacéutico se absorbe rápidamente en el cuerpo, pero cuando la viscosidad aumenta se requiere mayor tiempo para el derrumbamiento del gel, con lo que se proporciona una absorción lenta del ingrediente farmacéutico en el cuerpo para preservar el efecto medicinal. Por consiguiente, para alcanzar una absorción rápida en el cuerpo, y para emplear como germicida o antiséptico, se prefiere un gel que tenga una viscosidad relativamente baja. Para llevar un ingrediente farmacéutico que ha de

mantenerse a una concentración eficaz en la sangre durante larga duración, se emplea adecuadamente un gel que tenga una viscosidad relativamente alta. La viscosidad está afectada en algún grado por el ingrediente farmacéutico que ha de añadirse, principalmente por la concentración del polímero carboxivinílico. Con el fin de obtener una composición en forma de gel de una viscosidad deseada, se emplea el polímero carboxivinílico en solución acuosa en una cantidad que varía de 0,1 a 5,0% en peso de la composición de gel final. En caso que la viscosidad descienda drásticamente debido a la naturaleza del ingrediente farmacéutico que ha de añadirse, el ingrediente puede transformarse en un gel que tenga una viscosidad deseada por empleo de una solución acuosa que tenga un contenido de polímero carboxivinílico mayor.

La composición farmacéutica para inserción en forma de gel del presente invento se inserta en el recto, vagina y uretra por medio de un instrumento de inserción. Cuando se inserta la composición farmacéutica, su gel se adhiere favorablemente a la membrana mucosa, se deshace y se licua, por lo cual el ingrediente farmacéutico es absorbido en el cuerpo. Especialmente, cuando la composición farmacéutica se inserta en el recto, el ingrediente farmacéutico se absorbe favorablemente desde la membrana mucosa del recto, se transfiere a la sangre y se lleva a la parte afectada a una concentración elevada para proporcionar el efecto curativo. Por otro lado, el polímero carboxivinílico y el compuesto básico soluble en agua que neutraliza al polímero carboxivinílico no son absorbidos en el cuerpo y son completamente inofensivos.

La composición farmacéutica para inserción del presente invento no estimula a la membrana mucosa.

Desde el punto de vista práctico es generalmente adecuado para la composición farmacéutica para inserción del presente invento, que sea insertada en una única inserción la cantidad de 3 a 10 g. Para la inserción en la uretra, la cantidad adecuada es de 2 a 5 g. El ingrediente farmacéutico está contenido por tanto en la composición en la cantidad que proporcionará el efecto deseado por una única inserción.

En el presente invento, aplicando los ingredientes farmacéuticos que muestran una pérdida de efecto medicinal por descomposición del ingrediente cuando se conserva en forma de una solución acuosa durante un largo período por ejemplo, un antibiótico tal como penicilina y otros, o una hormona cortical suprarrenal, el ingrediente farmacéutico puede disolverse o mezclarse, en el momento de empleo, en o con una composición base para la composición farmacéutica para inserción de una viscosidad dada que se ha obtenido disolviendo un compuesto básico soluble en agua en una solución acuosa de polímero carboxivinílico, y la composición puede insertarse. Alternativamente, la composición base puede mezclarse previamente con propilenglicol. En este caso, el ingrediente farmacéutico no necesita mezclarse uniformemente con la composición base. Cuando se inserta la cantidad requerida del ingrediente farmacéutico, puede obtenerse el efecto medicinal deseado.

Cuando la composición farmacéutica para inserción del presente invento se inserta en el recto, su

concentración en el suero es como sigue:

Una composición farmacéutica para inserción obtenida en el Ejemplo 16 se inserta en el recto de un conejo que tiene un peso corporal de 3,2 kg a la dosis de 20 mg de 5-fluorouracilo por 1 kg del peso corporal, y se mide la concentración de 5-fluorouracilo en el suero después de la inserción, mostrando los resultados siguientes:

45 minutos más tarde	0,33 µg/ml.
1 hora más tarde	0,31 µg/ml.
3 horas más tarde	0,086 µg/ml.

puesto que se sabe que el 5-fluorouracilo tiene la concentración eficaz en la sangre de aproximadamente 0,08 µg/ml, se ha sabido que mantiene una concentración eficaz uniforme en la sangre incluso tres horas después de la inserción. Cuando se inyecta 5-fluorouracilo en venas, su concentración en la sangre llega a ser todavía menor que la concentración en la sangre eficaz 30 minutos más tarde, y cuando se emplea en forma de supositorio convencional o en forma de líquido, se absorbe escasamente. Por lo tanto, se ha sabido claramente que la dosificación en la forma de la composición para inserción del presente invento es bastante buena.

Una composición farmacéutica para inserción obtenida en el Ejemplo 18 se inserta en el recto de un perro sabueso que tiene un peso corporal de 10 kg a la dosis de 300 mg de ibuprofeno por perro, y se mide la concentración de ibuprofeno en el suero después de la inserción, mostrando los resultados siguientes:

1 hora más tarde	65 µg/ml
2 horas más tarde	53 µg/ml

3 horas más tarde	44 µg/ml
4 horas más tarde	40 µg/ml
6 horas más tarde	42 µg/ml
8 horas más tarde	35 µg/ml
10 horas más tarde	29 µg/ml
12 horas más tarde	15 µg/ml

Una composición farmacéutica para inserción obtenida en el Ejemplo 19 se inserta en el recto de tres conejos que tienen el peso corporal de 2,4-3,0 kg a la velocidad de 10 mg de indometacina por 1 kg del peso corporal, y se mide la concentración de indometacina en el suero después de la inserción, mostrando los resultados siguientes:

30 minutos más tarde	12 ug/ml
60 minutos más tarde	8 ug/ml
120 minutos más tarde	4,5 ug/ml
240 minutos más tarde	2,5 ug/ml
360 minutos más tarde	1 ug/ml

De modo similar, cuando se llevaron por la composición del presente invento, otros ingredientes farmacéuticos también se absorbieron favorablemente en el cuerpo sin ninguna acción secundaria indeseable, de modo que la composición farmacéutica para inserción del presente invento es adecuada como una forma de composición sustitutiva de inyección, dosificación interna o supositorio convencional. Especialmente, es adecuada como composición base para dosificar eficazmente los productos activos de dichas composiciones farmacéuticas que son susceptibles

de inducir trastornos en el estómago e intestinos, las composiciones farmacéuticas que han de descomponerse en el estómago e intestinos son dosificaciones sustitutivas de las inyecciones que tienen un peligro de trastorno nervioso, o las composiciones farmacéuticas que pueden dar lugar a un trastorno en el hígado, o las composiciones farmacéuticas que se descomponen en el hígado etc.

El presente invento se ilustra por medio de los ejemplos siguientes, pero no está limitado a ellos. La viscosidad está medida por el viscosímetro de tipo C, fabricado por Tokyo Keiki Co. Ltd., y a menos que se especifique otra cosa es el valor medido a 20°C.

Ejemplo 1

Se disolvió polímero carboxílico (CARBOPOL 940) en agua purificada obteniendo una solución acuosa al 1% de polímero carboxivinílico.

A 90 g de solución acuosa al 1% de polímero carboxivinílico se añadieron gradualmente 6,075 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina, que se mezclaron con agua purificada hasta formar el volumen total de 300 g, y se agitó suficientemente para dar un gel transparente e incoloro de pH 7,0 y que tenía una viscosidad de 30.500 centipoises. (La concentración del polímero carboxivinílico era 0,3%).

De forma similar a la anterior, se prepararon geles variando las concentraciones del polímero carboxivinílico y las viscosidades de los geles así obtenidos fueron las siguientes:

<u>Concentración de polímero carboxi vinílico (%)</u>	<u>Viscosidad (centipoises)</u>
4,5	120.000
4,0	110.000
3,5	100.000
3,0	85.000
2,0	70.000
1,0	50.000
0,75	38.000
0,5	34.000
0,25	26.000
0,12	10.000

Ejemplo 2

Se disolvió polímero carboxivinílico en agua purificada obteniéndose una solución acuosa del 1,0% de polímero carboxivinílico.

Se neutralizaron 100 g de la solución acuosa anterior con 6,75 g de solución acuosa de trietanolamina al 20% y 4,36 g de agua purificada y se mezclaron uniformemente dando un gel transparente e incoloro. pH 7,0 concentración del polímero carboxivinílico 0,9%.

De forma similar, en lugar de trietanolamina, se añadieron otros compuestos básicos solubles en agua para neutralizar la solución, y la concentración del polímero carboxivinílico, se ajustó a 0,9% dando un gel, cuya viscosidad se midió y eran las siguientes:

<u>Compuesto básico so luble en agua</u>	<u>Viscosidad (centipoises)</u>
Trietanolamina	40.000

<u>Compuesto básico soluble en agua</u>	<u>Viscosidad (centipoises)</u>
Trietilamina	37.500
Amoniaco acuoso	38.500
Hidróxido de sodio	38.500

Ejemplo 3

A 37,5 g de una solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, se añadieron 67,5 g de propilenglicol y 5,0625 g de solución acuosa de trietanolamina y se neutralizó. A continuación, a esta mezcla, se añadieron 39,9375 g de agua purificada para obtener un gel transparente e incoloro de 150 g en volumen total. La concentración de polímero carboxivinílico era 0,5%.

En lugar de trietanolamina, se añadió otro compuesto básico soluble en agua para neutralizar el gel. De la misma forma que antes, con la concentración del polímero carboxivinílico ajustada a 0,5%, se midió la viscosidad del gel que era como sigue:

<u>Compuesto básico soluble en agua</u>	<u>Viscosidad (centipoises)</u>
Trietanolamina	40.000
Trietilamina	45.000
Amoniaco Acuoso	40.000
Hidróxido de sodio	34.000

Ejemplo 4

100 g de solución acuosa al 1% de polímero carboxivinílico se neutralizaron con 180 g de polipropilenglicol y 6,75 g de solución acuosa de trietanolamina

al 20%, a lo que se añadieron 113,25 g de agua purificada para obtener un gel transparente e incoloro de 400 g en volumen total. La concentración de polímero carboxivinílico era 0,25%.

En lugar de trietanolamina, se añadió otro compuesto básico soluble en agua para neutralizar el gel. De la misma forma que antes con la concentración del polímero carboxivinílico ajustada a 0,25%, se midió la viscosidad del gel que era como sigue:

<u>Compuesto básico soluble en agua</u>	<u>Viscosidad (centipoises)</u>
Trietanolamina	26.000
Trietilamina	25.000
Amoníaco acuoso	22.500

Ejemplo 5

Se disolvieron 10 g de sulpirina en 100 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico a lo que se añadieron gradualmente 13,5 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina mientras se agitaba bien. A la mezcla, se añadió agua purificada para conseguir el volumen total de 200 g, que se agitó suficientemente para dar un gel transparente amarillo pálido o incoloro. Viscosidad 12.500 centipoises.

Ejemplo 6

Se disolvieron 7,5 g de sulpirina en 150 g de solución acuosa al 3% de polímero carboxivinílico, a lo que se añadieron gradualmente 30,375 g de solución acuosa al 20% de trietilamina mientras se agitaba. A la

mezcla, se añadió agua purificada hasta conseguir el volumen total de 200 g, que se agitó suficientemente para dar un gel transparente amarillo pálido o incoloro. Viscosidad 68.000 centipoises.

Ejemplo 7

Se disolvieron 10 g de aminopirina en 100 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, a lo que se añadieron gradualmente 13,5 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina mientras se agitaba. A la mezcla, se añadió agua purificada para conseguir el volumen total de 200 g, que se agitó suficientemente para dar un gel transparente incoloro. Viscosidad 41.000 centipoises.

Ejemplo 8

13,5 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina se añadieron gradualmente a 100 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico. La mezcla se agitó bien hasta conseguir un gel, al que se añadieron 100 g de sulpirina y agua purificada hasta conseguir el volumen total de 200 g, que se agitó suficientemente para dar un gel amarillo pálido o incoloro. Viscosidad 12.500 centipoises.

Ejemplo 9

Se pusieron en suspensión 2,5 g de prednisona en 250 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, al que se añadieron gradualmente 33,7 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina con agitación. A la mezcla, se añadió agua purificada hasta conseguir el

volumen total de 500 g. Se obtuvo un gel blanco y opaco. Esto fue debido a que se puso en suspensión la prednisolona en un estado de polvo cristalino fino sin ser disuelta. Viscosidad 52.000 centipoises.

Ejemplo 10

A 150 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, se añadieron con agitación 200 g de solución de propilenglicol, en el que se había disuelto 1,0 g de prednisolona. A la mezcla se añadieron gradualmente 20,25 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina y se añadió agua purificada hasta conseguir el volumen total de 400 g. Se obtuvo un gel transparente incoloro. Viscosidad 68.000 centipoises.

Ejemplo 11

Se añadieron gradualmente 20,25 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina a 150 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, a lo que se añadieron con agitación 200 g de solución de propilenglicol en la que se había disuelto 1,0 g de prednisolona, y a continuación se añadió agua purificada hasta conseguir el volumen total de 400 g. Se obtuvo un gel transparente incoloro. Viscosidad 68.000 centipoises.

Ejemplo 12

200 g de una solución de propilenglicol, en la que se habían disuelto 1,2 g de biosol, se añadieron a 150 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico con agitación. A la mezcla se añadieron gradualmente

20,25 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina y a continuación se añadió agua purificada hasta conseguir el volumen total de 400 g. Se obtuvo un gel transparente e incoloro. Viscosidad 62.000 centipoises.

Ejemplo 13

A 150 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, se añadieron gradualmente 100 g de propilenglicol y 20,25 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina. A la mezcla resultante, se añadieron 100 g de solución de propilenglicol en la que se habían disuelto 1,2 g de biosol y a continuación se añadió agua purificada hasta conseguir el volumen total de 400 g. Se obtuvo un gel transparente e incoloro. Viscosidad 62.000 centipoises.

Ejemplo 14

A 150 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, se añadieron 200 g de propilenglicol en el que se habían disuelto 2,0 g de aminobenzoato de etilo. A la mezcla resultante se añadieron gradualmente con agitación 20,25 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina, y se añadió agua purificada hasta conseguir el volumen total de 400 g, dando un gel transparente e incoloro. Viscosidad 64.000 centipoises.

Ejemplo 15

A 150 g de solución acuosa de polímero carboxivinílico, se añadieron 200 g de solución de propilenglicol en el que se habían disuelto 8,0 g de alcohol ben-

cílico. A la mezcla resultante se añadieron gradualmente 21,25 g de solución acuosa al 20% de trietanolamina con agitación y se añadió agua purificada hasta conseguir el volumen total de 400 g dando un gel transparente e incoloro. Viscosidad 61.000 centipoises.

Ejemplo 16

A 500 g de solución acuosa al 2% de polímero carboxivinílico, se añadieron 135 g de solución acuosa al 10% de trietanolamina con agitación dando 120 g de gel, a lo que se añadieron gradualmente 10 g de 5-fluorouracilo y 30 g de trimetilolaminometano con agitación, y a continuación se añadieron 40 g de agua purificada agitando bien, dando un gel ligeramente turbio o transparente, incoloro. Viscosidad 20.000 centipoises, contenido de 5-fluorouracilo 5%.

Ejemplo 17

A 150 g de solución acuosa de polímero carboxivinílico, se añadieron 30,375 g de solución acuosa al 20% de trimetilolaminometano dando 136,76 g de gel, a lo que se le añadieron 16,96 g de solución de trimetilolaminometano en la que se disolvieron 10 g de 5-fluorouracilo, y a continuación se añadieron 36,3 g de agua purificada dando un gel de 200 g en volumen total, que era un gel transparente e incoloro que contenía 5% de fluorouracilo que tenía una viscosidad de 39.500 centipoises (a 29°C).

Ejemplo 18

A 100 g de solución acuosa al 4% de polímero

carboxivinílico, se añadieron con agitación 16 g de solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio dando un gel (pH 7). En 20 g de monolaurato de polioxietilen-sorbitán, se disolvieron 5 g de ibuprofeno calentando a aproximadamente 80°C. A esta mezcla, se añadió el gel obtenido antes con calentamiento a aproximadamente 80°C y agitando vigorosamente hasta conseguir el volumen total de 100 g de gel. Viscosidad 12.000 centipoises, pH 5,70, contenido de ibuprofeno 5%.

Ejemplo 19

5 g de indometacina y 0,5 g de monolaurato de polietilenglicol se añadieron a 83,5 g de agua purificada. A esta mezcla, se añadió con agitación un gel preparado mezclando 100 g de solución acuosa al 4% de polímero carboxivinílico y 16 g de solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio hasta conseguir el volumen total de 100 g de gel. Viscosidad 12.000 centipoises, pH 6,65, contenido de indometacina 5%.

Ejemplo 20

5 g de 5-fluorouracilo y 15 g de trimetilolaminometano se disolvieron en 57,5 g de agua purificada con agitación y calentando hasta aproximadamente 80°C en un baño de agua. A esta solución, se añadieron 22 g de una solución acuosa al 4% de polímero carboxivinílico y 0,5 g de trietanolamina agitando vigorosamente hasta conseguir un gel. Viscosidad 10.000 centipoises, pH 9,2, contenido de 5-fluorouracilo 5%.

Ejemplo 21

5 g de 5-fluorouracilo y 15 g de trimetilolamina se disolvieron en 49,8 g de agua purificada mientras se agitaba y calentaba a aproximadamente 80°C en un baño de agua. A continuación, a esta solución se añadieron 29 g de una solución acuosa al 4% de polímero carboxivinílico y 1,2 g de trietanolamina hasta conseguir 100 g de gel. Viscosidad 20.000 centipoises, pH 9,10, contenido de 5-fluorouracilo 5%.

Ejemplo 22

5 g de 5-fluorouracilo que se pulverizaron finamente en un mortero de vidrio, 1 g de monolaurato de polioxietilensorbitán, 1 g de sesquioleato de sorbitán y 1 g de acetato de vitamina E se mezclaron en 10 g de propilenglicol y la mezcla se calentó a aproximadamente 80°C. A 43 g del gel preparado mezclando 100 g de solución acuosa al 1% de polímero carboxivinílico y 4 g de solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio agitando vigorosamente, se añadieron 40 g de agua purificada mientras se agitaba y calentaba a aproximadamente 80°C. A esta solución, se añadió la mezcla antes mencionada y se agitó uniformemente y se enfrió. Se obtuvo la preparación de gel en suspensión que contenía 5% de 5-fluorouracilo. Viscosidad 10.000 centipoises, pH 7,00.

Ejemplo 23

1 g de 1-(2-tetrahydrofuril)-5-fluorouracilo se disolvió en 79 g de agua purificada calentando suavemente. A esta solución, se añadieron 20 g de gel que se

habían preparado mezclando 100 g de una solución acuosa al 4% de polímero carboxivinílico y 16 g de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio hasta conseguir un gel de 100 g. Viscosidad 10.000 centipoises, pH 7,00.

Ejemplo 24

5 g de ácido flufenámico, 1 g de monolaurato de polioxietilensorbitán, 1 g de sesquioleato de sorbitán 2 g de acetato de vitamina E y 0,2 g de dibucaína se disolvieron en 10 g de propilenglicol mientras se agitaba hasta aproximadamente 80°C. Se mezclaron 38,8 g de agua purificada con 42 g de gel que se había preparado mezclando 100 g de una solución acuosa al 1% de polímero carboxivinílico y 4 g de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio, a aproximadamente 80°C. Al gel anterior, se añadió la solución de propilenglicol antes mencionada hasta conseguir 100 g de preparación de gel que contenía 5% de ácido flufenámico. Viscosidad 7.000 centipoises, pH 6,80.

Ejemplo 25

0,5 g de m-cresol se disolvieron en 250 ml de agua purificada, y a esta solución, se añadieron 7,5 g de glicerina, 100 g de gel que había sido preparado mezclando 100 g de una solución acuosa al 4% de polímero carboxivinílico y 16 g de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio, y 142,5 g de agua purificada y se agitó vigorosamente hasta conseguir un gel. A 50 g de este gel, se añadieron 92,6 mg de insulina (27,0 unidades internacionales/mg), y se agitó. Se obtuvo una preparación de gel en suspensión que tenía 50 unidades internacionales/

/ml de insulina. Viscosidad 20.000 centipoises, pH 7,00.

1

REIVINDICACIONES

5

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 1a.- Procedimiento para obtener una composición farmacéutica en forma de un gel de polímero carboxivinílico, para inserción en el cuerpo, que comprende las operaciones de formar primeramente una solución acuosa de polímero carboxivinílico y seguidamente dispersar o disolver en dicha solución, o bien, en primer lugar, un ingrediente 15 farmacéutico, y después un compuesto básico soluble en agua, mediante agitación y mezclado uniforme, o bien, en primer lugar, un compuesto básico soluble en agua, y después un ingrediente o solución farmacéutica, a temperatura ambiente y presión atmosférica, y, por neutralización de 20 los grupos carboxilo del polímero carboxivinílico, ajustar entonces el pH de la composición en un intervalo de 4 a 10 y ajustar igualmente la viscosidad de la composición en un intervalo de 5.000 a 100.000 centipoises a 20°C, eligien 25 do las cantidades de ingredientes para formar dicha solución acuosa de modo que incluyen una cantidad de polímero carboxivinílico comprendida entre 0,1 a 5,0% en peso, referido a la solución acuosa, y seleccionándose el compuesto básico del grupo que consiste en alcoholaminas, dialcoholaminas, alcanolaminas, dialcanolaminas, trialcanolaminas, 30 trimetilolaminometano, amoniaco e hidróxido de metal alca-

1 lino, siendo dicha composición adecuada para empleo para
inserción en el recto, vagina o uretra.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que se añade un agente solubilizante para disolver
el ingrediente farmacéutico.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que se disuelve un ingrediente farmacéutico en un di-
solvente orgánico soluble en agua y la solución resultante
se mezcla con el polímero carboxivinílico.

10 4ª.- PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UNA COMPOSICION
FARMACEUTICA EN FORMA DE UN GEL DE POLIMERO CARBOXIVINILI-
CO, PARA INSERCIÓN EN EL CUERPO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y con los fines que se han especificado.


15 Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10.ENE.1979

P.A.

20

Alberto de Elzaburu
Por Poder.



25

30

05019