

191679



PATENTE DE INVENCION

Ref.144.941. O.1995.

191679

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de productos inyectables"

=====

SOLICITANTES: N.V. ORGANON domiciliados en
Kloosterstraat 6, OSS, Holanda.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de productos inyectables en forma de emulsiones acuosas en las que la solución del producto disuelto en un disolvente orgánico constituye la fase de dispersión.

5. Preparados según la presente invención, son emulsiones acuosas de productos, por ejemplo, hormonas esteroides, o preparaciones sintéticas que tienen una acción similar tal como derivados de estilboesterol, caracterizándose porque se preparan emulsiones acuosas
10. en las que el producto ha sido primeramente disuelto en un



disolvente orgánico, cuya solubilidad en líquidos acuosos, limitada como lo está, excede mucho de la del producto en cuestión. Con bastante sorpresa se ha visto que tales emulsiones pueden esterilizarse fácilmente en la ampolla mediante calentamiento, sin destruir su dispersión.

15.

Después de haberse inyectado un producto tal en el organismo humano o animal, el disolvente orgánico disolverá con relativa rapidez líquidos en el cuerpo, mientras que el producto se deposita en los tejidos en condiciones insolubles, por ejemplo en forma sólida, finamente dividida y se vá absorbiendo lentamente. Se ha descubierto que con este modo de administrar el medicamento se obtiene una acción mucho más prolongada del producto.

20.

Es muy conveniente emplear solamente tanto disolvente orgánico como sea necesario para hacer la solución del producto en este disolvente elevadamente concentrada, de preferencia una solución prácticamente saturada. Trabajando así, se alcanza una separación del producto cristalino inmediatamente a la dilución de la emulsión con una cantidad mínima ya sea de agua o de cuerpo líquido.

25.

30.

El método de adaptar productos inyectables mediante disolución de los mismos en un aceite es ya muy antiguo. Sin embargo, a las soluciones de aceite se han hecho muchas objeciones: es difícil de limpiar la jeringa de la inyección después de usarse; se precisa emplear agujas de inyección gruesas, las inyecciones son más bien dolorosas y propensas a producir cardenales en el sitio de la inyección. Ninguno de estos inconvenientes se experimentan cuando se aplican emulsiones preparadas según el procedimiento de la presente invención. En el curso de nuestras investigaciones

35.

40.



sobre la acción de sustancias aceitosas comparadas con las emulsiones, se ha observado que la solución de estas últimas es mucho más prolongada.

Además, en la patente inglesa nº 417.715 se ha pro-

45. puesto incorporar productos inyectables en emulsiones acuosas de lipoides en agua, ^{que} igualmente tienden a dar una actividad prolongada. Aplicados según la presente invención son disolventes orgánicos que son taxativamente acuosolubles, aunque marcadamente más que el producto en cuestión, los

50. lipoides no responden a este requisito. En su consecuencia, el efecto que se desea, es decir, la formación de un depósito de cristales en el tejido, no se obtiene con las soluciones de aceite. Además, los esteroides son tan escasamente solubles en aceite que se precisaría una amplia cantidad de este último,

55. si se deseara disolver el producto, o sea, la hormona, que hace que la mezcla deba su efecto retardado a su viscosidad relativamente grande. Esto, sin embargo, constituye un grave inconveniente para la inyección de tales composiciones.

Ya se han separado suspensiones cristalinas de produc-

60. tos inyectables. Sin embargo, son difíciles de preparar, y la mayor parte de ellas poco estables, y propensas a obstruir la aguja de la inyección. Según la literatura sobre la materia, referente a estas suspensiones cristalinas (S.C. Freed y J.P. Greenhill, J.Clin. Endocrinol. 1, 983 (1941); C.A. Joel, J.Clin. Endocrinol, § 97 (1948); R. Meyer, P. Gasche y H. Frey, Schweiz. med. Wschr. 76, 107 (1946)) para obtener un resultado

65. favorable es necesario aplicar suspensiones en las que los cristales tengan un tamaño predeterminado exacto. Esto sumaría una gran cantidad de dificultades a las ya experimentadas

70. en la preparación de suspensiones cristalinas. Además, se ha



descubierto que las emulsiones preparadas según la presente invención tienen por lo general una acción más prolongada que las suspensiones cristalinas que acabamos de mencionar.

Entre los productos que pueden administrarse con especial ventaja en forma de emulsiones según la presente invención se encuentran las hormonas esteroideas, tales como aquellas que tienen la acción de las hormonas sexuales y las hormonas adrenocorticales, y compuestos preparados sintéticamente que tienen acción similar tales como las hormonas naturales, incluyendo el estilboesterol y sus derivados.

Entre los disolventes orgánicos con los que se prepara la fase de dispersión de las emulsiones acuosas, pueden citarse los siguientes: alcohol bencílico, mezclas de alcohol bencílico con salol o timol líquido a la temperatura ambiente, mezclas líquidas de salol y timol, mezclas líquidas de alcanfor con salol, timol o mentol y otras muchas. Por lo general, el disolvente orgánico empleado debe responder a los requisitos siguientes:

Debe tener una gran capacidad disolvente para el producto de que se trate; debe tener una solubilidad limitada en agua a la temperatura ambiente así como a las temperaturas de esterilización; debe ser no volátil, relativamente; es decir, no debe ser tan volátil que mucha cantidad de él pase a la fase de vapor durante la esterilización para dejar el producto no disuelto; y por último, no debe ser tóxico.

El criterio que por lo general ha de seguirse al elegir un agente emulgador será tener en cuenta su capacidad en dar, a bajas concentraciones, una emulsión estable. Con la mayor parte de las hormonas esteroideas, su administración, en forma de sus ésteres, por ejemplo, los propionato testosteró-



105. nico, acetato desoxicorticosterónico y benzoato oestradiólico, son los usuales. En tal caso es conveniente para evitar la saponificación de los ésteres que la emulsión resultante sea prácticamente neutra, y de preferencia se deberá elegir un agente emulgador cuyo valor óptimo pH es aproximadamente 7.

110. Como agentes emulgadores especialmente apropiados, pueden mencionarse aquellos de la clase de derivados polioxialquilénicos de mono-ésteres hexitólicos de aceites grasos elevados, tales como los agentes emulgadores, que se utilizan en el comercio como las varias clases de "Tween". Sin embargo dán excelentes resultados otros agentes emulgadores: tales como los sulfatos alquilico-sódicos de larga cadena (por ejemplo, el producto que se conoce en el comercio con el nombre de "Emulgol") ,aminocaseinato trietanólico, aceite 115. rojo de Turquía y otros emulgadores de los tipos del sulfonato y del sulfato.

120. Para preparar las emulsiones segun el presente invento, pueden emplearse varios métodos. Así, pues, las emulsiones pueden prepararse disolviendo el producto en el disolvente orgánico y emulgando la solución resultante mientras se la vá añadiendo un agente emulgador con un líquido acuoso. Sin embargo, tambien se puede preparar primero una emulsión del disolvente orgánico en un líquido acuoso y 125. después añadir el producto en estado de división muy fina y por último mezclar íntimamente la mezcla resultante.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar nuestro invento.

EJEMPLO 1.

130. Se disuelve propionato testosterónico en un peso



igual de alcohol bencílico y se mezcla con tal cantidad de agua, saturada con alcohol bencílico, que dé, después de añadirla "Tween 80", una emulsión que contenga 50 mg. de propionato testosterónico y 1% de "Tween 80" por cc.

135. "Tween 80" se manifiesta como un mono-oleato de sorbitano polioxietilénico, apareciendo en la Tabla N° 1 en la página opuesta 26 del Atlas Powder CO's 1948, folleto denominado "Atlas Surface Active Agents".

EJEMPLO II.

140. 25 mg. de progestereno se disuelven en 50 mg. de alcohol bencílico. Mientras se vá añadiendo 10 mg. de "Emulgol", un sulfato laurílico sódico, esta solución se mezcla con una solución de glucosa acuosa al 5%, saturada con alcohol bencílico para obtener 1 cc. de emulsión.

145. EJEMPLO III.

50 mg. de acetato desoxicorticosterónico se disuelven en 50 mg. de alcohol bencílico mientras se añaden 20 mg. de timol. Después de haberse añadido 20 mg. de "Tween 60" se añade agua saturada con alcohol bencílico hasta un

150. volumen de 1 cc. El origen citado anteriormente en el Ejemplo 1 manifiesta "Tween 60" como un monoestearato de sorbitano polioxietilénico.

EJEMPLO IV.

155. 20 mg. de benzoato de oestradiol se disuelven en una mezcla molida de 20 mg. de timol y 20 mg. de mentol. Después que se han añadido 10 mg. de "emulgul" y 5% de solución acuosa de glucosa, para obtener un volumen de 1 cc. se emulga la mezcla por medio de agitación.

EJEMPLO V.

160. 10 mg. de estilboesterol se disuelven en una mezcla



de 50 mg. de alcohol bencílico y 20 mg. de salol. Después que se han añadido 10 mg. del emulgador del Ejemplo IV y 5% de solución acuosa de glucosa para obtener un volumen de 1 cc. la mezcla se emulga por agitación.

- 165. Los experimentos siguientes hechos con animales, en los que la emulsión de benzoato de oestradiol preparada segun el Ejemplo IV se compara con preparaciones de benzoato de oestradiol hechas de modos diferentes, ilustran la sorprendente acción prolongada de la emulsión cuando se prepara según el presente invento. En cada ensayo con los ratones, se dieron inyecciones subcutáneas de 0,5 de benzoato de oestradiol cada una, después de lo cual se observó la duración del oestro resultante. El resultado se consideró positivo cuando el 50% o más de los animales mostraban oestro. Se obtuvieron los siguientes resultados:

ENSAYO I.

<u>Producto empleado.</u>	<u>Duración del oestro (en días)</u>
Emulsión de benzoato de oestradiol segun Ejemplo IV	12
180. Benzoato de oestradiol en suspensión cristalina	12 (+ 2 días post-estro)
Benzoato de oestradiol en solución aceitosa	5

ENSAYO II.

<u>Composición empleada.</u>	<u>Duración del oestro (en días)</u>
Emulsión de benzoato de oestradiol segun Ejemplo IV	7
Benzoato de oestradiol en suspensión cristalina	4 (+ 3 días post-estro)
190. Benzoato de oestradiol en suspensión aceitosa	4
Emulsión de estilboesterol segun el Ejemplo V	3



195. El diagrama que se acompaña representa el resultado de un experimento hecho en el que la medición se hizo en el crecimiento de la cresta de capón como resultado de la administración de 5 mg. de propionato testosterónico en forma de una emulsión preparada según el Ejemplo I, en forma de una solución aceitosa y en forma de una preparación
200. cristalina. El efecto producido por la emulsión se ha descubierto ser mucho más potente y prolongado del que se observó cuando se aplicó uno cualquiera de los otros métodos.

N O T A

205. 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
210. constar que el invento corresponde a una patente presentada en Holanda con fecha 18 de febrero de 1949, nº 144.941, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se
215. solicita Patente de Invención, por 20 años en España:
- "Procedimiento para la obtención de productos inyectables"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1º. = Procedimiento para la obtención de productos inyectables, con productos escasamente solubles en agua
220. o insolubles en absoluto, caracterizándose porque se prepara una solución acuosa de un disolvente orgánico que tiene una gran capacidad disolvente para el componente activo y en el que se incorpora dicho componente, excediendo



225. la solubilidad de dicho disolvente en agua, limitada como lo está, de la del componente activo, mientras que la concentración de este último en el disolvente es tal que al efectuarse una dilución de la emulsión con agua tiene lugar una separación del componente en forma sólida.

230. 2ª.= Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea alcohol bencílico como disolvente orgánico.

3ª.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizándose porque se emulgan hormonas esteroideas o en lugar de ellas preparaciones efectuadas sintéticamente.

235. 4ª.= Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª, caracterizándose porque la emulsión se esteriliza mediante su calentamiento en la ampolla.

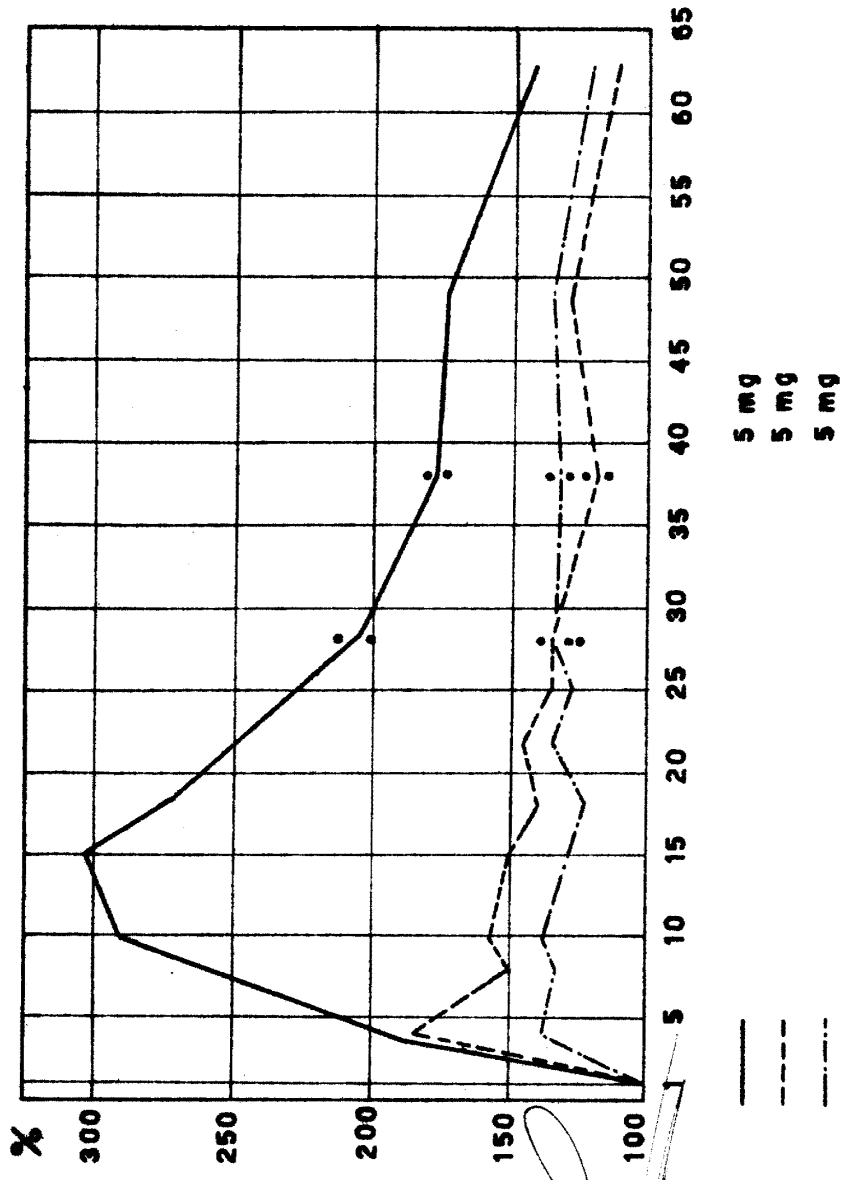
240. 5ª.= Procedimiento para la obtención de productos inyectables; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, e ilustrado en el adjunto dibujo.

Esta memoria consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 15 de febrero de 1950.

N. V. O R G A N O N.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBAL



Madrid, 15 FEB 1950
Per Poder de J. GONZALEZ ACEBO