

EN LA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



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

201822

20182'

por "UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UN DEPOSITO EN EL INTERIOR DEL ORGANISMO, DE SUBSTANCIAS ACTIVAS", a favor de de Don L. Grèmy, de nacionalidad francesa, y de la firma Drogas, Vacu nas y Sueros, S.A., domiciliada en Barcelona, Ronda de San Antonio, nº 60.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedi- miento para obtener en el interior del organismo humano o animal, un depósito localizado de, por lo menos, una substam cia activa insoluble en el agua.

- 5. Este procedimiento es importante de un modo parti cular, por cuanto consiste en llevar a cabo una solución de dicha substancia activa, insoluble en el agua, en por lo me nos, un solvente completamente miscible con el agua e inyec tarla en el seno de los tejidos, de manera que el solvente se difunda por los humores del organismo, a fin de que el principio activo precipite en el punto deseado.
- 10.

De este modo, se lleva a cabo un depósito localizado de dicha substancia activa, con una simple inyección de la solución citada en los tejidos celulares.

- 15. Este procedimiento presenta, respecto a los hasta

201822 - 9



ahora conocidos, la ventaja de ser de fácil manejo, no necesitan el más mínimo acto operatorio, poderse dosificar exactamente la cantidad a administrar y, además, eligiendo oportunamente la concentración y el volumen de la solución, se puede hacer variar el tiempo de reabsorción de la substancia activa.

5.

El solvente empleado debe ser de carácter orgánico y debe reunir las condiciones siguientes:

- 1/.- debe ser perfectamente miscible con el agua
- 2/.- debe tener un alto poder solubilizante respecto al principio activo.
- 3/.- Debe estar desprovisto de acción necrotizante o tóxica a las dosis utilizadas.

En el caso que hayan de administrarse varias substancias activas simultáneamente, éstas podrán mezclarse en las proporciones adecuadas en la solución citada, con tal que no exista entre ellas incompatibilidad ni química ni farmacéutica.

Como solventes pueden ser utilizados de un modo particular, ya solos, ya mezclados, los derivados no tóxicos del glicol, como por ejemplo:

- Propilenglicol  $\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$  - punto eb.  $188,2^\circ \text{C}$ .
- Dipropilenglicol  $\text{CH}_2\text{-CHOH - CH}_2\text{ - O-CH}_2\text{ - CHOH-CH}_3$   
punto de ebullición  $251,8^\circ \text{C}$ .
- Dietilenglicol  $\text{CH}_2\text{OH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$   
punto de ebullición  $245^\circ \text{C}$ .
- Trietilenglicol  $\text{CH}_2\text{OH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$   
punto de ebullición  $287,4^\circ \text{C}$ .

En cuanto a las substancias activas, el procedimiento es aplicable de un modo particular a las siguientes substancias: colesterol y productos de su grupo (hormonas sexuales naturales o sintéticas, hormonas de la suprarrenal, vitam-

30.

201822



na D y similares), derivados de la naftalina, del estilbena, derivados terpénicos, alcaloides y similares, de uso corriente en la medicina humana o veterinaria, no excluyendo estos ejemplos, en modo alguno, el uso de cualquier substancia, cuyo depósito, en el interior de los tejidos, pudiese resultar de interés.

5.

Se aclara la presente descripción con los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I.

10.

Aplicación de la invención al ácido dimetil-etil-allenolico, que es, como es sabido, un estrogeno de síntesis.

Se prepara la siguiente solución:

Acido Dimetil-etil-allenolico .....	8 gramos (substancia activa)
Clorhidrato de amilo-caina .....	1 gramo (anestésico)
Solución de sulfito neutro de sodio	
1% .....	0,04 cc (agente reductor añadido como estabilizador)
Dietilenglicol .....	q.s. 40 cc. (solvente)

15.

Se disuelve en caliente el ácido dimetil-etil-allenolico en 30 cc. de dietilenglicol, adicionando el sulfito neutro de sodio, a fin de evitar la oxidación de la substancia activa evidenciada por la aparición de una coloración oscura; se enfría a 80°C y se le añade el clorhidrato de amilocaina calentando la mezcla, a fin de conseguir su disolución, en baño maría, se filtra, se enfría a 20°C, se completa el volumen hasta 40 cc y a 100°C se envasa adecuadamente.

20.

25.

Los recipientes perfectamente cerrados se mantienen, a fin de conseguir una perfecta estabilización del producto a 120°C durante una hora, agitándolos continuamente.

El título de la solución resultante es de 200 mg. de ácido dimetil-etil-allenolico por cc.

30.

EJEMPLO II

Aplicación de la invención al dietil-etil-bestrol.



201822

Se prepara una solución compuesta de:

- Dietil-estil-bestrol ..... 8 gramos (substancia activa)
- Clorhidrato de amilocaina ... 1 " (anestésico)
- Solución de sulfito neutro de sodio 1% . 0,04 cc (agente reductor)
- Trietilenglicol .....34 gramos (solvente)

5.

El proceso tiene lugar estabilizando por calentamiento de 30 minutos a 130° C., con agitación continua. Tal calentamiento se repite con un día de intervalo.

10.

El título de la solución resultante es de 200 mg de dietil-estilbestrol por cc.

EJEMPLO III

Aplicación de la invención a la metil-testosterona o a la testosterona, con adición de colesterol.

15.

Se prepara una solución a base de:

- Metil-testosterona o bien testosterona ... 4 g (substancia activa)
- Clorhidrato de amilocaina ..... 1 g (anestésico)
- Solución de sulfito sódico neutro 1% .... 0,04 cc (agente reductor)
- Colesterol ..... 0,05 g (agente favorecedor de la solución del metil-testosterona y sinérgico con élla)

20.

Trietilenglicol q.s. para -----40, cc. (solvente)

25.

La técnica de la preparación es exactamente la misma que la descrita para el ejemplo I, el colesterol y la metil-testosterona se disuelven simultáneamente en el trietilenglicol.

30.

Se estabiliza por calentamiento durante media hora a 160° C., agitando continuamente. Este calentamiento se repáte dos veces más con intervalos de 24 horas.

201822



El título de la solución es de 100 mg. de metiltestosterona por cc.

Como se ha indicado ya, en los diversos ejemplos aducidos, en vez de un solo solvente se podrán asociar varios; así, en el caso del ejemplo III, las substancias y las proporciones pueden ser las siguientes:

Trietilenglicol ..... 2/3

Propilenglicol ..... 1/3

aumentándose de este modo la solubilidad del principio activo.

En los ejemplos citados, las soluciones son sobresaturadas, con las ventajas siguientes: 1)-a igualdad de dosis el volumen a inyectar es menor; 2)-La precipitación en el interior del organismo es mucho más rápida y, por tanto, el precipitado es más compacto y mas localizado y, así, en caso que no fuese deseable su ulterior actuación, puede extirparse más fácilmente.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, ser realizado con los medios y aparatos más apropiados, con las concentraciones, proporciones y tiempos de reacción más convenientes en cada caso: por quedar todo éllo comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

**MALA REPRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

**201822**

Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5. 1ª.- Un procedimiento para obtener un depósito en el interior del organismo, de sustancias activas, caracterizado por el hecho de provocar en el interior de los tejidos del ser vivo, una formación de un depósito de cristales, valiéndose al efecto de un inyectable obtenido por una solución de la sustancia activa, insoluble en el agua en, por lo menos, un solvente completamente miscible con el agua, cuyo inyectable, al incorporarse el solvente en los líquidos orgánicos, forma el depósito de cristales deseado.
10. 2ª.- Un procedimiento según la anterior reivindicación, caracterizado por el hecho de que los solventes utilizados, han de presentar la condición de no ser tóxicos, ni irritantes, ser miscibles con el agua y, por consiguiente, con los líquidos orgánicos, capaces de disolver las sustancias activas, siendo particularmente aptos los derivados no tóxicos del glicol.
15. 3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones anteriores, en el cual, cuando se tengan que administrar varias sustancias activas simultáneamente, éstas podrán mezclarse con las proporciones adecuadas en la solución citada, con tal que no exista entre ellas incompatibilidad química ni farmacéutica.
20. 4ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que, en las soluciones se ha previsto la utilización
- 25.

201822



de más de un solvente, asociando varios para aumentar de este modo la solubilidad del principio activo.

5. 5ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el cual, las soluciones a emplear son soluciones saturadas, para reducir el volumen a inyectar y para provocar una precipitación más rápida en el interior del organismo.

6ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que, a la solución de la substancia activa, se le agrega o asocia un anestésico local.

10. 7ª.- Un procedimiento para obtener un depósito en el interior del organismo, de substancias activas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15. Madrid, a 8 de Febrero de 1952.

L. GREMY  
DROGAS, VAGUILLAS Y GUERROS, S.A.

p.a.

ME ISENN MIRALLE