

203865



203865

M E M O R I A            D E S C R I P T I V A  
de un CERTIFICADO DE 1ª ADICION por mejo-  
ras introducidas en el objeto de la paten-  
te principal Nº 203.522, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS INYECTABLES ALTAMENTE CONCENTRADOS DE HORMONAS ESTEROIDICAS", a favor de: SCHERING A. G., domiciliada en Berlin N.65, Müllerstrasse 170/172 (Alemania).

=====

En la patente principal Nº 203.522 se ha descrito un procedimiento para la obtención de preparados inyectables altamente concentrados de hormonas esteroídicas que se prestan para la formación de depósitos hormonales en el organismo por medio  
5 de una inyección única.

Las desventajas hasta ahora inherentes a la aplicación de depósitos se remediaban gracias a que se proporcionaba un método para la obtención de preparados hormonales altamente concentrados en forma líquida, inyectable. La obtención de ta-  
10 les disoluciones está de suyo restringida en estrechos límites por la limitada solubilidad de las hormonas en los disolventes usuales. Las solubilidades a la temperatura del local oscilan en general entre 1 mg y 25 mg por cc<sup>M</sup> de disolución. El logro



15 del objetivo propuesto se alcanzó gracias a haberse hecho la observación de que en el grupo de las hormonas esteroi-  
des existen derivados con punto de fusión sorprendentemente  
bajos, que ya aproximadamente a la temperatura del cuerpo,  
y aún a temperatura inferior, se presentan en estado de  
fusión .-

20 Ya se indicó en la misma Patente que también puede  
ponerse a contribución el efecto de la reducción del punto  
de fusión para obtener preparados hormonales con bajo pun-  
to de fusión. Para ello se elaboraban mezclas de diversos  
derivados de una hormona, o bien se formaban derivados de  
25 mezclas hormonales .-

En el desarrollo ulterior del procedimiento se ha  
descubierto que para la obtención de preparados de mezclas  
de hormonas esteroideas con bajo punto de fusión, no es ne-  
cesario lograr este efecto de reducción del punto de fusi-  
30 ón, por mezcla con otras hormonas o derivados hormonales,  
sino que también resulta adecuada para ello la mezcla con  
sustancias no hormonales .-

Así por ejemplo, los esteroideos indiferentes andros-  
tano (F. 50°), coprostanona (F. 63°) y éster etílico del  
35 ácido norcolánico (F. 66°) tienen un efecto fuertemente  
rebajador del punto de fusión de los ésteres hormonales.  
Pero este efecto no se limita a las sustancias del grupo  
de los esteroideos. Se ha demostrado que este efecto corres-  
ponde en general a sustancias, cuyos puntos de fusión son  
40 relativamente bajos, o sea, por debajo de unos 65°, siempre  
que formen con las hormonas en cuestión mezclas de fusión  
homogéneas. Conviene elegir sustancias lo más indiferentes  
químicamente que sea posible, para que sean tolerables por  
el cuerpo, como por ejemplo hidrocarburos, alcoholes y sus  
45 derivados, cetonas etc. La elección bajo este punto de  
vista es posible sin más para el experto. Como otros ejem-



50 -plos de sustancias adecuadas semejantes pueden citarse el éster monometílico de la pirocatequina (guayacol), el éster etílico del ácido carbamídico (uretano) y el salicilato de fenilo (salol) .-

Tambien se ha demostrado que en este tipo de obtención de preparados hormonales, pueden emplearse no solamente los derivados hormonales esteroídicos que de suyo tienen un punto de fusión relativamente bajo, sino tambien los demás ;  
55 por ejemplo, tambien los que se usan en general en forma libre, no esterificada, como por ejemplo la progesterona .-

Puede ser conveniente añadir además otros elementos en concepto de diluyentes, especialmente para lograr una mejor posibilidad de dosificación, pues en la formación de depósitos, que deben ser menores de unos 100 mg, puede resultar el inconveniente de que en la jeringa de inyección se quede una parte demasiado grande del preparado hormonal. Como tales diluyentes indiferentes entran en consideración los disolventes usuales hasta ahora conocidos, por ejemplo  
65 aceites grasos y glicoles más elevados. Puede tener importancia añadir otras sustancias con objeto de mejorar la tolerancia, de protraer o alargar el efecto y de hacer el producto más reabsorbible. Aquí entran en cuenta con carácter preferente los alcohóles céreos .-

70 Para mejor explicar el invento, se dan algunos ejemplos de tales preparados de hormonas esteroideas inyectables altamente concentradas.

Ejemplos :

1.) 0.35 partes en peso de propionato de testosterona se remueven con 0.7 partes de salicilato de fenilo, y la mezcla se funde a 38°. Se obtiene un líquido claro y muy  
75 movible que a 0° no está todavía solidificado y contiene



350 mgr. de propionato de testosterona por cc. Si se desean  
soluciones más débiles, pueden obtenerse cualesquiera dosi-  
80 -ficaciones del propionato de testosterona elevando la pro-  
-porción de salicilato de fenilo .-

2.) 1 parte de progesterona se funde a 45° despues de  
mezclarla con 3.5 partes de salicilato de fenilo. Se obtiene  
una masa fundida homogénea, inyectable, clara, que permanece  
85 liquida aún a temperaturas bajas, que contiene 250 mg de  
progesterona por cc.

3.) 1 parte de progesterona se trata como arriba se ha  
descrito con 4.5 partes de salicilato de fenilo. Se obtiene  
una masa fundida inyectable que contiene 200 mg de progeste-  
90 rona por cc.

4.) 1 parte de cortirona se funde a 60° despues de mez-  
clada con 4.5 partes de salicilato de fenilo. Resulta un  
preparado inyectable, liquido a la temperatura ordinaria  
(unos 18°), estable, que contiene 200 mg de cortirona por cc.

95 5.) Se obtiene como en el ejemplo 1.) una masa fundida  
de 1 parte de propionato de testosterona y una parte de  
salicilato de fenilo, se añade 1 parte de lactato de etilo  
y 2.5 partes de aceite de sésamo, y se obtiene un liquido  
inyectable oleoso que contiene por cc 200 mg de propionato  
100 de testosterona. Variando la proporción de las partes oleo-  
-sas grasas pueden obtenerse tambien disoluciones con un  
contenido hormonal superior o inferior .-

6.) Se funden como en el ejemplo 1.) una parte de pro-  
-gesterona con dos partes de salicilato de fenilo, se añaden  
105 a la masa fundida 0.5 partes de lactato de etilo y 2 partes  
de aceite de sésamo, y se obtiene una disolución inyectable  
que contiene en 1 cc 200 mg de progesterona .-

7.) Se funden juntas, como en el ejemplo 1.) una parte  
de propionato de testosterona y una parte de salicilato de  
110 fenilo. A la masa fundida se añaden 0.5 partes de alcohol



115 cetílico, 0.5 partes de benzol, una parte de lactato de etilo y 1.4 partes de aceite de sésamo. Se obtiene un pre-  
-parado que por debajo de 25° es transparente y cremoso, que a unos 30° es un liquido inyectable, y que contiene 200 mg de propionato de testosterona por cc.

120 8.) Se funden como en el ejemplo 1.) una parte de cortirona y 2 partes de salicilato de fenilo, y se añaden 0.6 partes de alcohol cetílico, y se obtiene un preparado inyectable a la temperatura del cuerpo, que contiene 300 mg de cortirona por cc.

9.) Se funden juntas 2 partes de propionato de testosterona con 5 partes de uretano, a unos 50° . La mezcla fundida permanece liquida hasta 44°. 1 cc de esta mezcla fundida contiene 500 mg de propionato de testosterona .-

125 10.) 2 partes de progesterona se funden con 5 partes de uretano en las mismas condiciones. La mezcla fundida permanece líquida hasta 38° . Un cc. de esta masa fundida contiene 500 mg de progesterona.-

130 11.) Masas fundidas como las de los ejemplos 9 y 10 pueden tambien tratarse con liquidos inyectables adecuados y son despues bastante estables como liquidos aptos para la inyección a la temperatura del local. Por ejemplo, 2 partes de propionato de testosterona se funden con 5 partes de uretano, y a la masa fundida se añaden 3 partes de lactato de etilo ó 5 partes de propilenoglicol. 1 cc de esta mezcla fundida contiene 200 mg de propionato de testosterona.-

140 12.) 1 parte de guayacol (F.28°) se funde con 2 partes de propionato de testosterona. La mezcla fundida permanece líquida aún a temperaturas bajas (por debajo de 10°). 1 cc de esta mezcla fundida contiene 400 mg de propionato de testosterona .-

13.) 1 parte de guayacol se funde con 2 partes de progesterona. La mezcla fundida es aún líquida por debajo de 10° .-



145            14.) 2 partes de cortirona se funden con 2 partes de  
guayacol. La mezcla fundida es líquida por debajo de la  
temperatura del local .-

150            15.) Estas mezclas fundidas de hormonas con guayacol  
tambien pueden diluirse con líquidos inyectables ; por  
ejemplo, pueden fundirse 1 parte de guayacol y 2 partes de  
propionato de testosterona, y añadir 2.2 cc de aceite de  
sésamo. Se obtiene un líquido inyectable estable y claro,  
del cual 1 cc contiene 400 mg de propionato de testosterona.-

===== N O T A =====

155            1 .- Procedimiento para la obtención de preparados  
inyectables altamente concentrados de hormonas esteroídicas  
caracterizado porque las hormonas en cuestión o sus deriva-  
-dos se mezclan con sustancias indiferentes o inactivas que  
sean aptas para formar mezclas de fusión homogéneas, con  
160 punto de fusión de tal manera bajo, que resulten inyectables  
en estado de fusión sin dañar por el calor al tejido celular.

165            2 .- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1,  
caracterizado porque mezclas de hormonas o de sus derivados  
se mezclan con sustancias indiferentes o inactivas que sean  
aptas para formar mezclas fundidas homogéneas con punto de  
170 fusión tan bajo que resulten inyectables en estado fundido  
sin dañar por el calor al tejido celular .-

175            3 .- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos  
1 y 2, caracterizado porque, como sustancias que han de  
mezclarse, se emplean sustancias indiferentes que poseen  
de por sí un punto de fusión bajo, inferior a unos 65°, y  
que forman con las hormonas en cuestión mezclas fundidas  
homogéneas, como por ejemplo la coprostanona, el androstano,  
el éster etílico del ácido norcolánico, el éter monometílico  
de la pirocatequina (guayacol), el éster etílico del ácido  
175 carbamídico (uretano), y el salicilato de fenilo (salol) .-



4 .- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3, caracterizado porque, con objeto de diluir la masa fundida, se añaden líquidos inertes e inyectables .-

180 5 .- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque se añaden sustancias reguladoras de la reabsorbibilidad ó reabsorción del producto .-

Este certificado de 1ª adición recae sobre mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal Nº 203.522 por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TAMPONES INYECTABLES ESPECIALMENTE CONCIBIENDOS DE POLÍMEROS ESTEREOISÓMOS" .-

tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 de Junio de 1.952

*Carlos Eugenio*