

25 ABR. 1963

P.- 24.052

OA/ 3977-535

284759



284759

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 1 de Febrero de 1963, con el n° 284.759

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. ORGANON, entidad holandesa, establecida en
Kloosterstraat 6, Oss, Holanda, por:

• UN PROCEDIMIENTO DE HACER PREPARADOS PARA EL TRATAMIENTO
LOCAL DE TEJIDOS •

El invento se refiere a preparaciones farmacéuticas,
especialmente unguentos, suspensiones y emulsiones y su pre-
paración, que contienen además de uno o más esteroides ana-
bólicos, uno o mas fosfatos de alta energia, los cuales por
5 administración local, especialmente en oftalmología, rino-
logía, otología y dermatología, producen resultados inesperada-
mente favorables. De modo más particular estimulan grandemen-
te la curación de heridas.

La práctica médica ha mostrado que los esteroides con

284759

2



actividad hormonal cortical adrenal, llamados en lo sucesivo
corticoides, pueden causar efectos secundarios por adminis-
tración local. Pueden, por ejemplo, inhibir la granulación
y estimular las inflamaciones, por lo cual la curación de
5 una herida puede dificultarse seriamente.

Se han hecho esfuerzos para estimular la curación de
las heridas añadiendo a la preparación de corticoide un es-
teroides con actividad anabólica, partiendo de la suposición
de que un agente anabólico puede abolir la conocida activi-
10 dad catabólica de los corticoides. Las experiencias realiza-
das en este campo por uno de los inventores no han produci-
do, sin embargo, el efecto deseado.

Se ha hallado ahora un método para la manufactura de
preparados para el tratamiento local de los tejidos, especial-
15 mente en el caso de enfermedades patológicas y traumas opera-
torios de los mismos, caracterizado por que uno o más este-
roides anabólicos y uno o más fosfatos de alta energía están
dispersados en un medio conveniente. Estos preparados prefe-
riblemente tienen la forma de un ungüento o de una suspensión
20 en aceite. Las enfermedades patológicas comprenden, verbigracia,
heridas y perturbaciones metabólicas del tejido no causa-
das por inflamación, como en el caso de distrofia de la cór-
nea de origen no infeccioso, daño por productos químicos y
ciertas formas de ulceraciones. Se ha hallado también que la
25 curación de lesiones causadas por inflamación o acompañadas
de ella se efectúa lo más favorablemente por la adición de
un corticoide.

Debido a la presencia de estos fosfatos la actividad
favorable de los esteroides anabólicos muestra ventaja comple-
30 ta en tanto que los corticoides no muestran ahora ningún efec-

284759



to secundario indeseable y la curación está además, altamente estimulada. A estos grupos de fosfatos de alta energía pertenecen los di- y trifosfatos de los nucleósidos, tales como adenosina guanosina, citidosina y uridosina, además el ácido 1,3-difosfoglicérico, fosfato de acetilo, ácido fosfoenol pirúvico, fosfato de creatina, fosfato de arginina y fructosa-1,6-difosfato. Preferentemente se usan adenosina-5'-trifosfato (A. T. F.) y fructosa-1,6-difosfato (F. D. F.).

Es bien conocido que la hidrólisis de estos fosfatos está acompañada por la liberación de energía (hacia 8.000 - 16.000 calorías por mol.). Estas sustancias con ligazones de fosfato de alta energía juegan una parte importante en la transferencia de energía a favor de las conversiones biológicas.

En la manufactura de los presentes preparados la relativamente ligera estabilidad de estos fosfatos en un medio acuoso a elevadas temperaturas ha de ser tenida en cuenta. En oftalmología y para la curación de lesiones debidas a una operación se aplican preferiblemente preparados estériles así que los presentes fosfatos, los cuales no pueden esterilizarse por el método de costumbre, bien tienen que prepararse bajo condiciones estériles o esterilizarse de una manera especial. Se ha hallado que esto es posible disolviendo un fosfato no estéril en agua a unos 0° C, filtrando la disolución a esta temperatura a través de un filtro de bacterias y liofilizando la disolución inmediatamente después de aquello.

Por esteroides anabólicos o agentes anabólicos se significa esteroides que poseen principalmente una actividad anabólica, especialmente ahorrativa de proteínas, que se

284759



aplican como tales en la práctica médica.

Compuestos activos tanto parenteralmente como oralmente pueden usarse como agentes anabólicos. Como ejemplos se mencionan:

- 5 nortéstosterona-17-fenilpropionato y 17-sodio succinato,
nortestosterona-17-decanoato y 17-ciclo hexil propionato,
nortestosterona-17-erucato,
 Δ^4 -17 α -etil-17 β -hidroxi-estreno,
 Δ^1 -17 α -metil-testosterona, 17 α -etil-nortestosterona,
10 Δ^1 -1-metil-17 β -hidroxi-3-ceto-androsteno-17 β -acetato y 17 β -
-enantato,
4-hidroxi-nortestosterona-17-ciclopentil propionato,
4-cloro-testosterona-17-acetato, 4-hidroxi-17 α -metil-testos-
terona,
15 Δ^5 -17 α -metil-3 β ,17 β -dihidroxi-androsteno-3,17-dienantoil-
acetato,
 Δ^4 -3,17-dihidroxi-androsteno-3,17-dipropionato,
17 β -hidroxi-3-ceto-androstano,
 Δ^5 -3 β -hidroxi-17-ceto-androsteno, el 3-acetato y el 3-sul-
20 fato de sodio,
 Δ^4 -9 α -fluoro-11 β ,17 β -dihidroxi-17 α -metil-3-ceto-andros-
teno, nortestosterona-17-propionato,
nortestosterona-17-hexahidrobencato,
 Δ^4 -17 α -etil-17 β -hidroxi-3-ceto-estreno,
25 Δ^1 , Δ^4 -17 α -metil-17 β -hidroxi-3-ceto-androsteno,
 Δ^4 -9 α -fluoro-16 α -metil-11 β ,17 β -dihidroxi-3-ceto-andros-
teno
 Δ^4 -6-cloro-17 β -hidroxi-3-ceto-androsteno,
17 β -hidroxi-17 α -metil-androstano-(3,2-ciclo)isoxazol,
30 17 β -hidroxi-17 α -metil-androstano-(3,2-ciclo)pirazol,

284759



17 β -hidroxi-2-hidroximetilen-17 α -metil-3-ceto-androstano,

y

2 α -metil-17 β -hidroxi-3-ceto-androstano-17-propionato.

En las preparaciones de acuerdo al invento los siguientes compuestos pueden, por ejemplo, usarse como corticoide:

5 6 α -cloro-prednisona-acetato, 6 α , 9 α -difluoro-16 α -hidroxi-prednisolona, 6 α -fluoro-16 α -hidroxi-hidrocortisona-16, 17-acetonida, 6 α -fluoro-16 α -metil-prednisolona y sus esteres, cortisonacetato, hidrocortisona, hidrocortisonacetato, hidro-

10 cortisonafosfato, prednisolona y el acetato, fosfato de sodio, y trimetil acetato de prednisolona y el acetato, fosfato de sodio y trimetil acetato de prednisolona, 9 α -fluoro-hidroxortisona y su hemisuccinato, 6-metil-prednisolona, 9 α -fluoro-16 α -hidroxi-prednisolona-acetonida, 9 α -fluoro-16 α -metil-prednisolona y su fosfato disódico.

15

Si se desea, una sustancia antibiotica, tal como neomicina, bacitratina, cloro-amfenicol, tetraciclina y terramicina, puede añadirse a estas preparaciones.

Los presentes preparados se han ensayado farmacológica y clinicamente. En ensayos animales la cornea de conejos fue dañada bajo condiciones normalizadas con un instrumento especialmente hecho para ese proposito. El efecto de los unguentos y suspensiones que iban a ensayarse era determinado por el progreso en la curación tras la administración de estos preparados. Después de la aplicación de un unguento con

20 un corticoide, un agente anabólico y dos fosfatos de alta energia una recuperacion completa de la lesión se veia después de unos seis dias, desigualmente a aquellos casos en los cuales se aplicaba un unguento que contenia un corticoide solamente.

25

30

284759



Clinicamente los preparados fueron ensayados especialmente en diferentes clases de enfermedades de los ojos, tales como distrofia, de la córnea, dilataciones de la córnea tras de una operación intracocular y después de una coagulación con una dosis ligera demasiado alta: queratitis escrofulosa, queratitis discoidal, queratitis dendritica, queratitis tras perforación, iritis tras daño con cal anhidra, páfigo de la conjuntiva y queratoplastia. En más del 90% de los casos tratados, en los que los ungüentos conocidos no podían evitar un empeoramiento, pronto empezó una recuperación general. Los presentes preparados también se han hallado convenientes para el tratamiento tras de operaciones quirúrgicas sin complicaciones y para el tratamiento de condiciones de excitación, por ejemplo del ojo, cuando no han cuestión de daño.

Como dichos fosfatos son usualmente inestables en un medio acuoso, se aplican preferiblemente grasas y/o aceites como excipientes para estos preparados.

Preferiblemente se incorporan en un ungüento, una emulsión o en suspensión en aceite, así que pueden administrarse a gotas o finamente dispersos. Dependiendo del modo de administración los siguientes ingredientes o mezclas de ellos pueden usarse: aceites minerales y sustancias grasas, como parafina sólida y líquida, vaselina, ceresina, ozoquerita, grasa y ceras animales, tales como manteca de cerdo, cera de lana, cera de abejas, colesterol, aceites vegetales tales como aceite de olivas, aceite de semillas de algodón, aceite de colza, aceite de sesamo, manteca de cacao y aceite de ridino. Además puede hacerse uso de sustancias sintéticas conocidas para la manufactura de tales preparados, tales como glicoles polietilénicos, mono y diglicéridos y alcohol benci-

284759



lico. Se ha hallado útil añadir a los preparados una pequeña cantidad de cloruro de potasio, por ejemplo 0,01-0,1%. Se comprende que partiendo de materiales estériles las operaciones deben realizarse bajo condiciones asepticas para obtener un preparado estéril. Para administración local, fuera de la oftalmología, el preparado no necesita generalmente estar esterilizado a menos que la lesión sea debida a una operación quirúrgica.

EJEMPLO I

10 Un gramo de adenosina-5'-trifosfato se disuelve en agua estéril, en la relación de 1:5, a 0°C. Esta disolución se filtra por un filtro de bacterias, después de lo cual es inmediatamente liofilizada bajo condiciones asepticas. Luego se hace una disolución de 0,6 g de fructosa-1,6-difosfato en
15 agua esteril en la relación 1:5, la cual se trata de la misma manera que la disolución de A.T.F. Igualmente 0,01 g de cloruro de potasio se disuelven, filtran y liofilizan. A continuación se prepara una disolución de 0,5 g de fenilpropionato de nortestosterona en 47,55 g de parafina líquida,
20 la cual se esteriliza calentandola por una hora a 110°C.

Seguidamente 0,2 g de acetato de 6 α -cloroprednisona se esterilizan durante 30 minutos en un molino de bolas a 120°C, tras de lo cual se añaden 0,5 g de sulfato de neomicina estéril.

25 A continuación las cantidades liofilizadas de A.T.F. y cloruro de potasio se trituran en un mortero de porcelana, bajo condiciones asepticas, con parte de la disolución de fenilpropionato de nortestosterona. La sustancia pulverizada se pasa al molino de bolas y se muele hasta que las partículas tienen un tamaño $\leq 20 \mu$.

30

284759



Entonces 47 g de vaselina y 2 g de colesterol se mezclan y esterilizan durante una hora a 120° C. Luego el contenido del molino de bolas se vacía sobre un tamiz estéril y la suspensión se recoge en un envase estéril. Después de lo cual el molino de bolas, las bolas y el tamiz se lavan con el resto de la disolución de fenilpropionato de nortestosterona. Seguidamente se añade la mezcla de colesterol y vaselina, y entonces 0,5 g de alcohol bencilico. Finalmente la mezcla se homogeniza en un molino de coloides estéril y se despacha asépticamente en tubos esterilizados.

El unguento resultante tiene la siguiente composición:

	fenilpropionato de nortestosterona	0,5 g
	acetato de 6 α -cloroprednisona	0,2 g
	sulfato de neomicina	0,5 g
15	adenosina-5'-trifosfato (A.T.F.)	1,0 g
	fructosa-1,6-difosfato (F.D.F.)	0,6 g
	cloruro de potasio	0,01 g
	vaselina	47,0 g
	alcohol bencilico	0,5 g
20	colesterol	2,0 g
	parafina líquida	añadanse hasta 100,0 g

EJEMPLO II

Dos gramos de dexametasona, 10 g de adenosina-5'-trifosfato, 6 g de fructosa-1,6-difosfato y 0,1 g de cloruro de potasio se muelen en un molino de bolas, bajo condiciones asépticas, con una disolución estéril de 5 g de decanoato de nortestosterona en parafina líquida hasta que el tamaño de las partículas es $< 20 \mu$. Esta suspensión se mezcla con 470 g de vaselina estéril, 5 g de alcohol benci-

284759



lico y 20 g de colesterol. El preparado resultante tiene la siguiente composición:

	decanoato de nortestosterona	5,0 g
	dexametasona	2,0 g
5	A. T. F.	10,0 g
	F. D. F.	6,0 g
	cloruro de potasio	0,1 g
	vaselina	470,0 g
	alcohol bencílico	5,0 g
10	colesterol	20,0 g
	parafina líquida	añadase hasta 1000,0 g

EJEMPLO III

De la misma manera descrita en el ejemplo II se prepara un ungüento de la siguiente composición:

	fenilpropionato de nortestosterona	0,5 g
	sulfato de neomicina	0,5 g
	A. T. F.	0,5 g
	F. D. F.	0,3 g
20	cloruro de potasio	0,05g
	vaselina	47,0 g
	alcohol bencílico	0,5 g
	colesterol	2,0 g
	parafina líquida	añadanse hasta 100,0 g

25

EJEMPLO IV

De la misma manera descrita en el ejemplo II se prepara un ungüento de la siguiente composición:



284759

	decanoato de nortestosterona	0,5 g
	sulfato de neomicina	0,5 g
	A. T. F.	1,0 g
	F. D. F.	0,6 g
5	cloruro de potasio	0,1 g
	vaselina	47,0 g
	alcohol bencílico	0,5 g
	colesterol	2,0 g
	parafina líquida	añadanse hasta 100,0 g

10

EJEMPLO V

Medio gramo de Δ^4 -17 α -etil-17 β -hidroxi-estreno se suspende en parte de una mezcla de 15 g de lanolina y parafina líquida con 0,2 g de dexametasona y 0,1 g de tetraacetato de etilendiamina haciendolos rodar bajo condiciones asepticas en un molino de bolas hasta que el tamaño de las partículas es 20 μ o menor. En el resto de la mezcla de lanolina y parafina líquida se suspenden de la misma manera 1,0 g de A.T.F., 0,5 g de F.D.F. y 0,01 g de cloruro de potasio. Seguidamente se combinan las dos suspensiones. La mezcla resultante, una suspensión en aceite, se homogeniza en un molino de coloides. Este preparado tiene la siguiente composición:

	Δ^4 -17 α -etil-17 β -hidroxi-estreno	0,5 g
25	dexametasona	0,2 g
	sulfato de neomicina	0,5 g
	A. T. F.	1,0 g
	F. D. F.	0,5 g
	cloruro de potasio	0,01g
30	lanolina	15,0 g



284759

alcohol bencílico	0,5 g
tetraacetato de etilendiamina	0,1 g
parafina líquida	añadanse hasta 100,0 g

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 12 de febrero de 1962, con el nº 274.691, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

NOTA

15

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 siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para hacer preparaciones para el tratamiento local de tejidos, que comprende dispersar por lo menos un esteroide anabólico y un fosfato muy energético en un medio adecuado farmacéuticamente aceptable.

25

2ª.- Un procedimiento según el punto 1, que comprende la fabricación de una composición del grupo consistente en un ungüento, una suspensión y una emulsión, por medio de un agente adecuado para el tratamiento de enfermedades y lesiones oculares.

30

3ª.- Un procedimiento según uno de los puntos 1 y 2, que comprende también dispersar un esteroide con actividad de hormona adrenocortical en el medio.

4ª.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 3, que comprende el uso de un fosfato muy energético que se disuelve primero en agua de unos 0°C, seguido por fil-

284759



tración de la solución a través de un filtro bacteriano y
liofilización y finalmente se suspende en el medio en una
forma finamente dividida y en condiciones asépticas.

5 58.- Un procedimiento de fabricación según cualquiera
de los puntos 1 a 4 que comprende el uso de uno de los com-
puestos nortestosterona-17-fenil-propionato y nortestostero-
na-17-decanoato como esteroide anabólico.

10 62.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos
1 a 5, que comprende uno de los compuestos 5'-trifosfato de
adenosina y 1,6-difosfato de fructosa como fosfato muy ener-
gético.

72.- Un procedimiento de hacer preparados para el tra-
tamiento local de tejidos.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede
y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 25 ABR. 1963

P.A.

Alberto de Elcano
Por hacer