



31397

P A T E N T E  
D E  
I N T R O D U C C I O N

a favor de RESEARCH SUPPLIES PHARMACEUTICAL CORP., entidad norteamericana, domiciliada en Albany ( New York, E. U.A.), Pine Station; por " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN AGENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL CLIMATERIO Y DE LA SENILIDAD MASCULINOS ".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la obtención de preparaciones farmacéuticas que son eficaces para el tratamiento de los síntomas del climaterio y la senilidad masculinos, y más particularmente de preparaciones que tienen el efecto de aliviar el climaterio en el varón.

5.

Un objeto primordial de este invento es proporcionar un procedimiento para obtener una composición para el tratamiento del climaterio y la senilidad masculinos, composición que da resultados muy eficaces sin ningún efec

10.



to colateral indeseable.

Otros objetos y ventajas de este invento se desprenderán de la ulterior lectura de la descripción y de las reivindicaciones anexas.

5. Con vista a los anteriores objetos, la preparación de este invento comprende principalmente como ingredientes coactivos esenciales: gonadotropina coriónica, cloruro de tiamina ( vitamina B<sub>1</sub> ) y ácido glutámico, juntos y en tal proporción entre sí que cada uno independientemente refuerza y sinérgicamente aumenta la eficacia de los otros.

10. Hasta aquí se prescribía la testosterona para usar en el climaterio y la senilidad del varón. Sin embargo, no siempre resultaba útil y con frecuencia presenta desventajas importantes y causa ciertos efectos colaterales indeseables. Así pues, se teme con razón su uso, sobre todo en los casos de senilidad.

15. Era creencia común en la práctica que las hormonas masculinas deben administrarse a los varones, y las hormonas femeninas a las hembras. En ocasiones podría producirse un intercambio; por ejemplo, cuando se da un estrógeno para tratar un caso de carcinoma de la próstata y testosterona para los tumores malignos de la mama o para regular la menorragia.

20. Contrariamente a la creencia anterior, aún cuando contienen una hormona femenina ( es decir, una fuente femenina ), las preparaciones de este invento, inesperadamente, ayudan más a los varones que no una hormona de origen



masculino. Así ocurre sobre todo en la combinación particular de este invento, a causa de la reforzada eficacia de la gonadotropina coriónica en virtud de la presencia del cloruro de tiamina y del ácido glutámico juntamente.

5. De hecho, la preparación de este invento, que comprende gonadotropina coriónica ( preferentemente de la orina de mujeres embarazadas ) junto con ácido glutámico y cloruro de tiamina, en proporciones apropiadas entre sí, es en realidad mucho más provechosa que la testosterona en el tratamiento del climaterio y la senilidad del varón. Es mucho más segura, da alivio más pronto y manifiesto mucho mayor eficacia.

10. Las preparaciones de este invento comprenden la gonadotropina coriónica en la proporción de 160 a unas 320 unidades internacionales por 0,1 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente de ácido glutámico, y con por lo menos una vitamina B, complejo vitamínico B o factor de vitamina B tal como el cloruro de tiamina, presente en la extensión de dos veces y media la cantidad de ácido glutámico.

15. Las preparaciones de este invento se componen de preferencia para administración por inyección, habitualmente, pero no necesariamente, intramuscular. Para tal administración los tres ingredientes esenciales y cooperantes de este invento se dispersan o disuelven en agua o en otro vehículo acuoso inyectable.

20. La hormona gonadotrópica coriónica utilizada en la composición de este invento se deriva de preferencia de la orina de las mujeres embarazadas, aunque puede usar



se también la obtenida de otros mamíferos grávidos, especialmente de las yeguas grávidas. Esta hormona puede obtenerse asimismo de la placenta y también puede originarse del lóbulo anterior de la glándula pituitaria. Se ha comprobado que la hormona gonadotrópica procedente de la orina de embarazadas resulta ventajosamente eficaz como uno de los tres ingredientes esenciales de la composición de este invento.

El problema principal del procedimiento reside en la preparación del producto en relación con la liofilización de la gonadotropina coriónica y en asegurarse de que cada frasco contiene una cantidad exacta, aunque extremadamente pequeña, de la substancia liofilizada.

Para ello, debido a la relativamente baja solubilidad en agua y a pH normal, de la gonadotropina coriónica no liofilizada, se añade unas pocas gotas de solución, 3N de hidróxido sódico a cada litro de solución de gonadotropina preparada. Asimismo se le añade componentes tampón, tales como fosfato sódico dibásico o monobásico y urea, a fin de asegurar la disolución completa de la gonadotropina coriónica en el agua. Entonces se rebaja nuevamente el pH por adición de pequeñas cantidades de ácido clorhídrico normal, y la solución es filtrada bacteriológicamente en un recipiente estéril y bajo condiciones asépticas, el filtrado es transferido a las máquinas llenadoras de frascos o ampollas, los cuales son cargados con porciones alicuotas de solución, de manera que, por ejemplo, cada ampolla de 10 cc. contiene una cantidad tal de solución, que en ella se ha-



llan presentes 2.000 Unidades Internacionales de gonadotropina coriónica.

5. Ahora la solución es refrigerada hasta  $-60^{\circ}\text{C}$  y, mediante un sistema de alto vacío, se sublima la fase acuosa de la solución preparada congelada.

10. Como sea que los cristales de hielo molecular son extraídos a menos de 100 micras de vacío, el residuo intersticial contiene, ahora, solamente una estructura reticular de los primeros ingredientes de la solución, indicados anteriormente. La indicación de haberse obtenido la casi completa sublimación de la fase hielo, la proporciona un rápido cambio del vacío desde un descenso gradual hasta una disminución abrupta de la presión. En este punto se aplica una radiación infrarroja de intensidad limitada para eliminar la humedad residual hasta menos de 0,5%. A continuación se procede al cierre y sellado de los frascos o ampollas.

20. Los recipientes son ensayados en cuanto a potencia por medio del método del incremento de peso de la vesícula seminal, y, al mismo tiempo, se llevan a cabo ensayos para asegurarse de que están libres de contaminación bacteriana y de pirógenos.

25. El ácido glutámico puede substituirse en todo o en parte por una cantidad equivalente de una sal de ácido glutámico que no sea tóxica al régimen particular de dosificación; por ejemplo, una sal de metal alcalino, como el glutamato sódico o potásico. El uso del glutamato sódico puede evitarse para los pacientes sometidos a un régimen de escasez de sodio.



Del mismo modo, el cloruro de tiamina ha sido reemplazado por otros complejos vitamínicos o factores de vitamina B, como la riboflavina; sin embargo, se ha comprobado que el cloruro de tiamina actúa mucho más sinérgicamente en la combinación de este invento que cualquier otro factor complejo de vitamina B.

5.

Se han efectuado pruebas utilizando gonadotropina coriónica sola, cloruro de tiamina solo, ácido glutámico solo, gonadotropina coriónica y ácido glutámico juntos, gonadotropina coriónica y cloruro de tiamina juntos y cloruro de tiamina y ácido glutámico juntos. Sin embargo, se ha comprobado que en todos los casos los resultados obtenidos se hallaban solamente dentro de la gama esperada de eficacia. En cambio, cuando se ensayó una composición que contenía todos los tres ingredientes esenciales, se advirtió que los resultados obtenidos eran verdaderamente sinérgicos y que la eficacia de la composición aumentaba mucho más de lo que podía esperarse de la simple suma de la acción de los componentes individuales de la composición de este invento.

10.

15.

20.

Una ventaja importantísima de la composición de este invento es que, cuando se le administra al paciente, los síntomas climatéricos de éste se alivian muy rápidamente y el paciente adquiere una sensación de bienestar en brevísimo tiempo, sin que presente ningún efecto colateral indeseable. Las preparaciones de este invento son evidentemente eficaces en todos los casos de climaterio masculino definido, excepto los de marcada patología cardíaca o cere-

25.



- brovascular. Estas preparaciones no sólo son más potentes que la testosterona, sino que además parecen ayudar más en realidad a los varones que no los estrógenos a las hembras. Esto constituye en cierto modo una paradoja, pues lo contrario parecía hasta ahora ser lo exacto en la terapéutica con hormona sexuales. No obstante, la respuesta podría radicar en la combinación particular de los ingredientes utilizados.
- 5.
- Después de administrar la preparación de este invento al nivel de mantenimiento por unos tres meses, se reduce el régimen a una dosis cada dos semanas, luego a una dosis cada tres semanas, luego a una dosis por mes, y así sucesivamente a medida de la mejora.
- 10.
- Sin embargo, si es preciso, la dosis semanal puede mantenerse indefinidamente, sin ningún riesgo de efectos colaterales indeseables.
- 15.
- Los pacientes con síntomas prostáticos son los que requieren el menor mantenimiento de la terapéutica, y a menudo pasan muchos meses sin tratamiento después de un régimen utilizando la composición de este invento. Los pacientes con hipogonadismo ( como el síndrome de Froehlich) e impotencia son los que requieren el tratamiento más persistente. Los que presentan síntomas nerviosos o misceláneos siguen un régimen de dosificación variable, a tenor
- 20.
- del grado de mejora.
- 25.
- El tratamiento con la preparación de este invento no se limita necesariamente al período climatérico (que en términos generales puede presentarse en cualquier punto



- entre los 40 y los 60 años, pero que prevalece más activamente entre los 45 y los 55 ). Los casos de edad más avanzada están más relacionados con la senilidad y la decadencia gonadal. Por consiguiente, la evaluación diagnóstica y terapéutica de mis nuevas preparaciones tienen la misma relación en la senilidad masculina que en el climaterio masculino, ya que ambos se deben a la decadencia gonadal como resultado del paso de los años. En ambos grupos de edad ( climaterio y senilidad ) se observan resultados semejantes.
5. Mi nuevo medicamento contribuye a restablecer la eficiencia gonadotrópica en los varones de edad avanzada y a mejorar su estado general.

- El alivio de la tensión y el esfuerzo que proporciona la nueva preparación de este invento en el climaterio masculino sugiere la posibilidad de aplicarla no sólo para fines curativos, sino también para fines preventivos. Se le ha administrado en casos tempranos para impedir complicaciones más serias. La terapéutica preventiva parece disminuir definitivamente la fase activa y los resultados finales del climaterio masculino.
15. Esta terapéutica con las preparaciones del invento sólo es eficaz cuando el estado es definitivamente el resultado del climaterio masculino. En ésta, en la que la testosterona está con frecuencia contraindicada, mi nuevo medicamento demuestra ser seguro y favorable.
20. Para evitar la posibilidad de alguna ligera punzada en el lugar de la inyección con algunos pacientes, el preparado en forma de solución ( tal como en los ejemplos

- 25.

Para evitar la posibilidad de alguna ligera punzada en el lugar de la inyección con algunos pacientes, el preparado en forma de solución ( tal como en los ejemplos



- que siguen ) puede incluir de 0,01 gramo aproximadamente a 0,05 gramos aproximadamente de clorhidrato de procaina por centímetro cúbico. De ordinario es adecuado, y se prefiere, alrededor de 0,01 gramo. Puede usarse la cantidad equivalente de cualquier otro anestésico local compatible.
5. Cuando la forma de solución de mis preparaciones ha de guardarse por algún tiempo antes del uso, es aconsejable mantenerla en refrigeración. Se puede evitar esta desventaja suministrando la solución en dos porciones separadas, independientemente estables: En un frasco o ampolla se contiene la gonadotropina coriónica liofilizada, y, en el otro recipiente el diluyente líquido, o sea una solución acuosa del clorhidrato de tiamina y del ácido glutámico; esta segunda porción también, puede contener el clorhidrato de procaina. El líquido diluyente es retirado mediante una jeringuilla del segundo frasco e introducido en el primero, que contiene la gonadotropina, justamente antes de la inyección al paciente. Las cantidades de las sustancias de los dos frascos están ajustadas de tal manera que la solución final obtenida contiene los elementos de la composición en las proporciones indicadas. En un ejemplo de realización el producto es suministrado en frascos de 5, 10 y 25 cc, y, después de la disolución, cada centímetro cúbico contiene 200 Unidades Internacionales de gonadotropina coriónica; 25 mg. de clorhidrato de tiamina, 52,5 partes por millón de ácido glutámico, y 1 % de clorhidrato de procaina.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Con precauciones apropiadas y utilizando diluen-



- tes y aglomerantes compatibles, las preparaciones pueden ponerse en forma de comprimidos. Asimismo se las puede en capsular en forma seca; por ejemplo, puede mezclarse adecuadamente gonadotropina en polvo con almidón en polvo fino,
5. no, para que adquiriera una capa adherente adecuadamente delgada, y mezclarse luego con el cloruro de tiamina y el ácido glutámico. En alternativa, la gonodotropina coriónica así revestida de almidón puede ponerse en pastillas con el cloruro de tiamina y el ácido glutámico en condiciones que
10. eviten el humedecimiento de la hormona, lo que hace que sólo se humedezca ligeramente y únicamente por un intervalo brevísimo.

Las preparaciones de este invento son de efecto rápido y eficaz en el climaterio y la senilidad masculinos,

15. así como en los síntomas del climaterio masculino.

Los ejemplos que siguen se exponen para ilustrar más detalladamente el invento. Sin embargo, el alcance de éste no debe entenderse limitado por los detalles específicos de los ejemplos.

E J E M P L O 1

20. Se prepara una solución acuosa isotónica que contiene por centímetro cúbico: 200 unidades internacionales de gonadotropina, 25 miligramos de cloruro de tiamina y 52,5 partes por millón de ácido glutámico. Esta solución resulta inyectable ( es decir, apta para usar en inyección)
25. esterilizándola después de la preparación o habiéndola preparado en condiciones estériles, separadas, de cada uno de los tres ingredientes esenciales individuales, respectiva



- mente. La preparación puede inyectarse en dosis de 1 centímetro cúbico cada vez, en régimen ( gobernado por la respuesta de mejora de cada paciente ) de dos veces a la semana para el primer mes o por dos o tres meses y luego un nivel de mantenimiento de una vez por semana.
- 5.
- Esta preparación preferida puede componerse a partir de las siguientes soluciones acuosas en stock: a) gonadotropina coriónica en concentración de 500 unidades internacionales por centímetro cúbico; b) cloruro de tiamina en concentración de 100 miligramos por centímetro cúbico; y c) ácido glutámico en concentración de 150 partes por millón. Así pues, el ejemplo preferido anterior está compuesto, en volumen, por 40% de solución a, 25% de solución b y 35% de solución c.
- 10.
- Estas proporciones porcentuales pueden variarse apropiadamente cuando se usan soluciones stock de los ingredientes esenciales en concentraciones distintas de las de este ejemplo, para obtener una composición final igual a la del ejemplo. Así, se han utilizado soluciones stock de 1) la gonadotropina coriónica en escala de 400 a 800 unidades internacionales por centímetro cúbico, 2) el cloruro de tiamina en escala de 100 a 500 miligramos por centímetro cúbico y 3) el ácido glutámico en escala de 100 a 1000 partes por millón.
- 15.
- 20.
- 25.
- Sin embargo, se utilizaron combinaciones de las soluciones stock de la gama anterior respectiva de concentraciones y sin cambiar el volumen porcentual anterior tomado de cada una, para obtener variaciones efectivas de la



composición final de las preparaciones abarcadas por el invento y que contienen los tres ingredientes esenciales del invento.

E J E M P L O 2

5. Se prepara una solución acuosa isotónica que contiene, por centímetro cúbico: 160 unidades internacionales de gonadotropina coriónica, 75 miligramos de cloruro de tiamina y 35 partes por millón de ácido glutámico. Esta preparación se forma utilizando las siguientes soluciones stock acuosas: a) gonadotropina coriónica en concentración de 400
10. unidades internacionales por centímetro cúbico; b) cloruro de tiamina en concentración de 500 miligramos por centímetro cúbico; y c) ácido glutámico en concentración de 100 partes por millón. La preparación se compone así utilizando 40% de una solución a, 25% de solución b y 35% de solución c.

E J E M P L O 3

15. Se prepara una solución acuosa isotónica que contiene por centímetro cúbico: 320 unidades internacionales de gonadotropina coriónica, 25 miligramos de cloruro de tiamina y 350 partes por millón de ácido glutámico. Esta solución se forma a base de las siguientes soluciones stock acuosas: a) gonadotropina coriónica en concentración de 800
20. unidades internacionales por centímetro cúbico; b) cloruro de tiamina en concentración de 100 miligramos por centímetro cúbico; y c) ácido glutámico en concentración de 1000 partes por millón. La preparación se compone utilizando,
25. en volumen, 40 % de solución a, 25 % de solución b y 35 % de solución c.



- Sin ulterior análisis, lo que antecede revela tan plenamente la clave de este invento que otros podrán, aplicando las nociones corrientes, adaptarlo fácilmente para diversas aplicaciones sin omitir particularidades que, desde el punto de vista de la práctica anterior, constituyen cabalmente características esenciales de los aspectos genéricos o específicos de este invento; y, por lo tanto, tales adaptaciones deben entenderse, y se entienden, comprendidas dentro del significado y de la gama de equivalencia de las reivindicaciones que siguen.
- 5.
- 10.

- . -

#### N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de introducción:

1. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, caracterizado por el hecho de disolver gonadotropina coriónica en agua bajo condiciones de pH superiores a las normales, después de lo cual la solución obtenida es devuelta al pH normal una vez disuelta completamente la substancia, y, finalmente, liofilizada, siendo dicha substancia combinada sinérgicamente con clorhidrato de tiamina y ácido glútámico, bajo formas farmacéuticas.
- 15.
- 20.

2. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad mascu-



linos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de llevar a cabo la elevación del pH con solución de hidróxido sódico y la ulterior neutralización con ácido clorhídrico.

5. 3. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de llevar a cabo la disolución en presencia de agentes tampón promotores de la solubilidad de la gonadotropina coriónica.
10. 4. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizados por el hecho de utilizar como agentes tampón al menos un componente del grupo que incluye fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico y urea.
15. 5. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de llevar a cabo la liofilización de la solución de gonadotropina a  $-60^{\circ}$  C. y menos de 100 micras de vacío.
20. 6. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la gonadotropina coriónica liofilizada es sometida a una radiación infrarroja hasta un contenido de humedad inferior a 0,5 %.
- 25.



5. 7. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la gonadotropina coriónica liofilizada es envasada en un recipiente, y el clorhidrato de tiamina, con el ácido glutámico, en solución acuosa en otro recipiente, siendo ambas sustancias aptas para ser combinadas sinérgicamente, antes de la administración al paciente, en forma de solución inyectable.
10. 8. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según las reivindicaciones 1 y 7 caracterizados por el hecho de adicionar un anéستesico a la solución de clorhidrato de tiamina y ácido glutámico.
15. 9. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según las reivindicaciones 1,7 y 8, caracterizados por el hecho de utilizar clorhidrato de procaína como anestésico.
20. 10. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la combinación sinérgica de gonadotropina coriónica, clorhidrato de tiamina y ácido glutámico es asociada con diluentes y aglomerantes para la preparación de formas farmacéuticas sólidas.
25. 11. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad mas-

10 SEP



culinos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la gonadotropina coriónica se deriva de la orina de mamíferos grávidos.

5. 12. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinos, según las reivindicaciones 1 y 11, caracterizados por el hecho de que la gonadotropina coriónica se deriva de la orina de mujeres embarazadas.

10. 13. Procedimiento para la obtención de un agente para el tratamiento del climaterio y de la senilidad masculinas.

La presente memoria consta de dieciseis hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 10 de Septiembre de 1966

RESEARCH SUPPLIES PHARMACEUTICAL  
CORP.

p.a.

I. FONTEL