

759330



PATENTE DE INVENCION

=====  
Ref: r-75 933.

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de una composición a base de sulfato de estrona".

=====

*Solicitante:* E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Frankfurter Estrasse 250, 61 DARMSTADT, Alemania.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos preparados farmacéuticos que sirven especialmente para el tratamiento de dolencias climatéricas y, en comparación con los medios conocidos, muestran sorprendentes propiedades ventajosas.

5.



Se ha descubierto que un preparado, que contiene una combinación de sales fisiológicamente compatibles del sulfato de estrona y del estradiol-3-sulfato, muestra un efecto uterotrópico considerablemente más fuerte que los componentes que contienen respectivamente uno de los componentes individuales. Mientras que, por ejemplo, la conocida sal sódica (I) del sulfato de estrona muestra aproximadamente 2/3 y la conocida sal sódica (II) del estradiol-3-sulfato aproximadamente 1/3 del efecto uterotrópico de la estrona, una mezcla de 62 % de I y 38 % de II mostró un efecto uterotrópico que se encuentra aproximadamente un 90 % por encima del de la estrona

Sustancia	Efecto uterotrópico (Estrona = 1)
Estrona	1
I	0,7
II	0,35
Combinación (62 % I + 38 % II)	1,9

Tal efecto potenciador (sinergismo) es totalmente inesperado.

15. También en el ensayo según Allen-Doisy (Estado de cornificación del epitelio vaginal) fué el efecto de esta combinación extraordinariamente elevado y ascendió aproximadamente a 4,5 veces el de la estrona.

En forma similar actuaron las combinaciones de I y II en otras combinaciones cuantitativas así como las

20.



- combinaciones de I con otras sales fisiológicamente compatibles del estradiol-3-sulfato o bien de II con otras sales fisiológicamente compatibles del sulfato de la estrona o bien las combinaciones de otras sales fisiológicamente compatibles del sulfato de la estrona y del estradiol-3-sulfato entre si.
- 5.

- El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos que se caracteriza porque como mínimo una sal fisiológicamente compatible del sulfato de la estrona se elabora junto con, como mínimo, una sal fisiológicamente compatible del estradiol-3-sulfato y con excipientes y adyuvantes sólidos y/o líquidos en forma de preparados farmacéuticos. Como sales del sulfato de estrona o bien del estradiol-3-sulfato son de mencionar en primer lugar las sales fisiológicamente compatibles de los metales alcalinos, de los metales alcalino-térreos, de amonio y las sales amónicas sustituidas. Se da preferencia a las sales sódicas. Además se pueden emplear las sales potásicas, líticas, cálcicas, aluminicas y férricas. Como sales amónicas sustituidas entran especialmente aquellas en consideración que se derivan de, por ejemplo, las aminas siguientes: las mono-, di- ó trialquilaminas inferiores en las cuales el radical alquilo posee hasta 4 átomos de carbono, tales como la metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, di- y trietilamina, metiletilamina, etc.; las mono-, di- ó trialcanolaminas en las cuales el radical alcanol posee hasta 4 átomos de carbono, tales como la mono-, di- y trietanolamina; las alquilendiaminas con hasta 6 átomos de carbono, tal
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- como la hexametilendiamina; las bases cíclicas, saturadas o insaturadas con hasta 6 átomos de carbono, tales como la pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y sus derivados N-alquílicos y N-hidroxi-alquílicos, tales como
5. la N-metilmorfolina, N-(2-hidroxi-etil)-piperidina, además la piridina. Sean mencionadas además las correspondientes sales cuaternarias, tales como las sales tetraalquílicas (por ejemplo, tetrametílicas), alquilalcanólicas (por ejemplo, metiltrietanólicas, trimetilmonocetánicas y las sales amónicas cíclicas, por ejemplo, las sales N-metil-piridínicas, N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidínicas, N,N-dimetil-morfolínicas, N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-morfolínicas, N,N-dimetilpiperidínicas y N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-piperidínicas, que se destacan por
10. su excelente solubilidad en agua. Fundamentalmente se pueden emplear todas las sales amónicas que sean fisiológicamente compatibles.
- 15.

Las sales del sulfato de estrona o bien del estradiol-3-sulfato se pueden presentar en los preparados obtenibles según la presente invención en cualquier proporción arbitraria. Se da preferencia a la proporción 50:50 hasta 75:25, especialmente la proporción 60:40 hasta 65:35.

20.

Algunas de las sales mencionadas del sulfato de estrona o bien del oestradiol-3-sulfato son estables, especialmente algunas de las sales amónicas cuaternarias. Al emplear otras sales, especialmente las sales sódicas, es por el contrario recomendable estabilizar las mismas en el preparado según la invención. Entran aquí en consideración, como estabilizadores, las bases y las sales

25.

30.





las grageas, los jarabes y los zumos, que en caso dado estarán esterilizados y mezclados con adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización ó humectación, sales para regular la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes.

5.

El contenido total en sales del sulfato de estrona o bien del estradiol-3-sulfato en los preparados se encuentra preferentemente entre un 0,05 y un 95 %, según la forma de aplicación. Las tabletas contienen preferentemente un 0,1 hasta un 10 %, las grageas un 0,05 hasta un 5 %, las soluciones inyectables un 0,05 hasta un 1 % de la mezcla de sales.

10.

Los preparados se administran preferentemente en dosis individuales que contienen en total entre 0,1 y 10 mg de sales del sulfato de estrona o bien estradiol-3-sulfato.

15.

Adicionalmente a estas sales pueden estar contenidos en los preparados otras sustancias activas, especialmente esteroides, por ejemplo, otros estrógenos, andrógenos, gestágenos, además fitaminas, agentes tranquilizadores. Como gestageno se emplea preferentemente el cloromadinonacetato(6-cloro-6-dehidro-17  $\alpha$ -acetoxiprogesterona); Las dosificaciones individuales de los preparados obtenibles según la presente invención pueden contener aproximadamente entre 0,5 y 10 mg de estos productos.

20.

25.

Los preparados obtenibles según la presente invención se pueden emplear siempre allí donde se deba eliminar una falta de hormonas estrogénas en el cuerpo o cuando, por cualquier otra causa, sea deseable la ali-

30.



1968

- mentación de estrógenos. Son especialmente adecuados para el tratamiento de los trastornos climatéricos (arrebatos de calor, labilidad nerviosa, depresiones) y de los fenómenos secundarios que se presentan fácilmente en este período, tal como osteoporosis. Contrario a una serie de otros preparados estrogénicos que circulan en el mercado, se dispone, con los nuevos preparados, de uno que tiene un contenido de sustancia activa exáctamente definido.

Ejemplo 1

10. Tabletetas.

10 g de sulfato de estrógeno (compuesto de 62 % de sal sódica del sulfato de estrona y 38 % de sal sódica del estradiol-3-sulfato) se disuelven en 100 cc de metanol y 10 cc de dietanolamina. La solución clara se vierte en 20 g de aerosil y de esta se retira el metanol a presión mas reducida. El polvo que se obtiene se elabora a tabletetas de manera que cada tableta contenga:

Polvo (obtenido como arriba indicado)	4 mg	(de ellos 1 mg de sulfato de estrógeno)
Lactosa	70 mg	
Fécula de maíz	24 mg	
Estearato de magnesio	2 mg	

Ejemplo 2

Grageas

20. 10 mg de sulfato de estrógeno se disuelven en 100 cc de metanol y 10 cc de dietanolamina. La solución clara se vierte en 10 mg de óxido de magnesio y de esta se retira el metanol a presión más reducida. El polvo obtenido se elabora a grageas de manera que cada gragea contenga:



Polvo (obtenido como arriba indicado)	3 mg (de ellos 1 mg de sulfato de estrógeno)
Lactosa	80 mg
Fécula de patata	15 mg
Talco	2 mg
Cobertura de gragea	150 mg (= mezcla de azúcar, fécula de maíz, talco y tragacanta).

Ejemplo 3

Solución inyectable

5. 1 Kg de sulfato de estrógeno se disuelve en 1 litro de agua. Se agregan 5 litros de un tampón de fosfato 1/15 molar según Sörensen (= 4,83 litros de solución 1/15 molar de hidrogenofosfato disódico y 0,17 litros de solución 1/15 molar de dihidrogenofosfato potásico; pH 8) previamente preparado, la solución se completa con agua a 1000 litros y se llena en ampollas de 1 cc. Cada ampolla contiene 1 mg de sustancia activa.

10.

Ejemplo 4

Tabletas

15. 10 g de sulfato de estrógeno se mezclan con 10 g de citrato sódico en un molino de bolas, se agregan 20 g de aerosil y nuevamente se mezcla. El polvo obtenido se elabora a tabletas de manera que cada tableta contenga:

Polvo (obtenido como arriba indicado)	2 mg (de ellos 0,5 mg de sulfato de estrógeno)
Lactosa	60 mg
Fécula de trigo	40 mg
Arrowroot	18 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Talco	8 mg



Ejemplo 5

Jarabe

- 0,02 Kg de sulfato de estrógeno se disuelven en 2 litros de agua destilada, se mezcla con 0,1 litro de tampón de fosfato (pH 8) y se mezcla con 7 Kg de glicerina, 53 Kg de azúcar de caña, 0,1 Kg de agente de conservación (mezcla de p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de n-propilo) y 12 litros de etanol y se completa con agua destilada a 100 litros. Una dosis individual (5 cc) contiene 1 mg de sustancia activa.

- En lugar del "sulfato de estrógeno" indicado se pueden elaborar también otras combinaciones que como mínimo contienen una sal fisiológicamente compatible del sulfato de estrona y del estradiol-3-sulfato a formas de preparados farmacéuticos similares o análogos.

Ejemplo 6

Tabletas

En la forma usual se preparan tabletas de la siguiente composición:

Polvo (obtenido como en el ejemplo 1)	2 mg	(de ellos 0,5 mg de sulfato estrógeno)
Cloromadinoacetato	2 mg	
Lactosa	100 mg	
Fécula de maiz	36 mg	
Estearato de magnesio	2 mg	
Acido silícico finamente repartido	2 mg	
Talco	6 mg	



- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-

5. das, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 19 de octubre de 1.967 bajo el número P16 17 654.8., acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION A BASE DE SULFATO DE ESTRONA";
10. caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1ª.- "Procedimiento para la obtención de una composición a base de sulfato de estrona", caracterizado porque comprende mezclar como mínimo una sal fisiológicamente compatible del sulfato de estrona con, por lo menos, una sal fisiológicamente compatible del estradiol-3-sulfato y elaborar dicha mezcla, en presencia de excipientes y adyuvantes sólidos o líquidos, en forma de un preparado farmacéutico.

20.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal fisiológicamente compatible del sulfato de estrona y del estradiol-3-sulfato es la sal sódica, amónica o amónica sustituida.

25.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dichas sales se mezclan en una proporción de 50:50 hasta 75:25 y preferentemente de 60:40 hasta 65:35.

30.



4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de dichas sales se elabora con una proporción de 99,95 a 5 %, en peso, de excipientes y adyuvantes sólidos y líquidos.

5. 5ª.- "Procedimiento para la obtención de una composición a base de sulfato de estrona!", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 1 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

19 OCT. 1968

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT

SENDER  
Data