

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A I
	451.256	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	4-9-1976	

PATENTE DE INVENCION

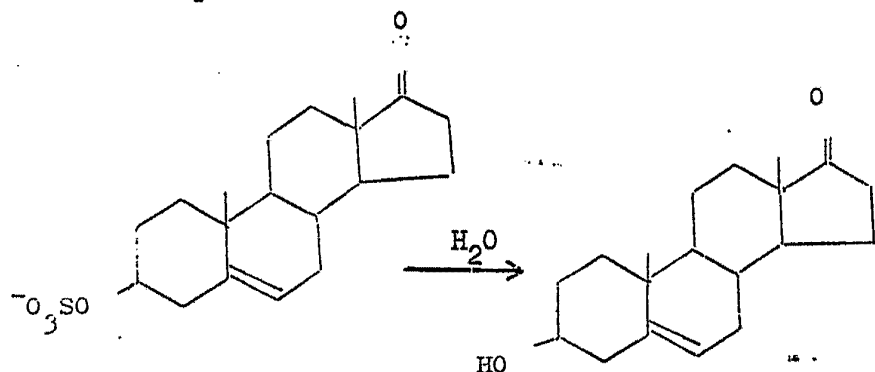
P.- 63.933
No. FP-22-12

⑬ PRIORIDADES:		
⑭ NUMERO	⑮ FECHA	⑯ PAIS
108197/75	5-9-75	Japón
80613/76	6-7-76	"
⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑲ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61J, A61K	
⑳ TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO PARA PRODUCIR UNA PREPARACION FARMACEUTICA ESTABLE PARA ADMINISTRACION PARENTERAL"		
㉑ SOLICITANTE (S)		
KANEBO, LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
3-26, Tsutsumidori 3-chome, Sumida-ku, Tokyo, Japón		
㉒ INVENTOR (ES)		
Isao Sugimoto y Yoko Sawase		
㉓ TITULAR (ES)		
㉔ REPRESENTANTE		
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1 Esta invención se refiere a un método para produ-
cir una preparación farmacéutica estable de una sal hidroso-
luble de sulfato de deshidroepiandrosterona para administra-
ción parenteral.

5 Se sabe que el sulfato de deshidroepiandrosterona
(al que se denomina más adelante en esta Memoria como "S-DHA")
es una forma de secreción de hormonas esteroideas y se en-
cuentra en orinas humanas en forma de sal de sodio. El S-DHA
se forma a partir de deshidroepiandrosterona libre in vivo y
10 circula en el cuerpo como S-DHA. Una gran cantidad de S-DHA
és segregada por las glándulas adrenales del feto y juega
un papel importante en el mantenimiento de un embarazo nor-
mal. El S-DHA se forma también en el ovario y los testículos
y es segregado en líquidos del cuerpo.

15 Recientemente se ha descubierto que cuando se admi-
nistra S-DHA a una mujer embarazada en la 37ª a 39ª semana
del embarazo, mejora la madurez del canal parturiente y la
sensibilidad de la musculatura uterina a la oxitocina, con-
duciendo con ello a un parto normal y seguro. Así pues, la
20 aplicación clínica del S-DHA ha llegado a ser de gran impor-
tancia. Desgraciadamente las sales hidrosolubles de S-DHA son
muy inestables en presencia de agua. Por ejemplo, la sal de
sodio del S-DHA se hidroliza parcialmente produciendo deshi-
droepiandrosterona libre cuando se almacenan soluciones acuo-
25 sas de la misma incluso a temperatura ambiente durante un pe-
ríodo de tiempo corto.



1 Por consiguiente sus formas de administración de-
ben ser cristales anhidros estériles o polvos liofilizados
contenidos en un recipiente, que se redisuelven en agua es-
téril para su uso. Las formas anteriores no son satisfactorias
5 debido a que los cristales tardan mucho tiempo en disolverse
en agua al usarles y los polvos liofilizados no tienen una
estabilidad suficiente a temperatura ambiente.

 Según la presente invención se ha encontrado que
puede obtenerse una preparación estable de un S-DHA hidroso-
10 luble para administración parenteral, disolviendo dicha sal
en una solución acuosa que contenga un compuesto selecciona-
do del grupo que consta de dextrano, macrogol, un aminoácido
neutro, un aminoácido básico, una sal de metal alcalino de
un ácido débil, una amina sólida y sus mezclas, y liofilizan-
15 do después la mezcla resultante.

 Los polvos resultantes son estables durante un pe-
ríodo de tiempo largo en almacenamiento y pueden disolverse
con facilidad en agua estéril para administración parenteral
tal como inyecciones intravenosas o intramusculares, para
20 usarles.

 Las sales hidrosolubles de S-DHA que pueden ser em-
pleadas para poner en práctica la invención son sales de me-
tal alcalino tales como la sal de sodio o la sal de potasio,
la sal de amonio, y sales de amina tales como la sal de L-li-
25 sina o la sal de L-arginina.

 Los compuestos que pueden ser añadidos conforme a
la presente invención son: dextrano con un peso molecular pro-
medio comprendido entre 30.000 y 100.000 tal como dextrano
40 (P.M. promedio = 40.000) y dextrano 70 (P.M. promedio =
30 70.000), ambos de la Farmacopea Japonesa, 8ª edición (JP);

1 macrogol tal como macrogol 1.500, JP, macrogol 4.000, JP, y
macrogol 6.000, JP; aminoácidos neutros o básicos (forma D-,
L- ó DL-) tales como glicocola, alanina, leucina, arginina,
5 histidina, lisina, u ornitina; sales de metal alcalino de áci-
dos débiles orgánicos o inorgánicos tales como las sales de
sodio y potasio de los ácidos cítrico, tartárico, succínico,
acético, fosfórico, bórico y carbónico; y una amina sólida
tal como tris(hidroximetil)aminometano.

10 Es sabido que los aminoácidos, las sales de metal
alcalino de ácidos débiles y las aminas sólidas son amorti-
guadores.

La cantidad de los agentes de estabilización es por
lo menos de 10%, y preferiblemente de 20% a 200% del peso de
la sal hidrosoluble de S-DHA.

15 Se ha descubierto que la solubilidad del S-DHA aumen-
ta notablemente por la presencia de dextrano, macrogol y ami-
noácidos.

20 Por ejemplo, la solubilidad de la sal de sodio del
S-DHA en agua a temperatura ambiente es de 1,4%, pero la so-
lubilidad en solución acuosa de glicocola al 2% es de 3,0%.
Así pues, se obtienen ampollas cada una de las cuales contie-
ne 100 mg de sal de sodio de S-DHA dispensando 5 ml de la so-
lución en glicocola al 2%, mientras que se necesitan 10 ml si
se usa agua para disolver la sal de sodio de S-DHA. Esto ha-
25 ce disminuir en gran manera la cantidad de agua que ha de eli-
minarse así como el tiempo necesario para la liofilización.

30 En la práctica se disuelve una sal hidrosoluble de
S-DHA en una solución del agente de estabilización y la so-
lución se esteriliza por filtración del modo convencional. La
solución se distribuye en recipientes tales como ampollas o

1 viales y después se liofiliza del modo convencional. Al final el recipiente se cierra herméticamente.

5 Para su uso el contenido del recipiente se redisuelve añadiendo al mismo una cantidad suficiente de agua estéril.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

10 Se mezclaron 100 mg de sal de sodio de S-DHA con cantidades diversas de macrogol 4.000, JP. La mezcla se disolvió en 5 ml de agua estéril. La solución se introdujo en una ampolla bajo condiciones estériles y después se liofilizó. Las ampollas se almacenaron a 50°C durante 10 días y 20 días respectivamente y se determinaron las cantidades residuales de sal de sodio de S-DHA. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Cantidad de macrogol, mg	Contenido de humedad, %	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 50°C			Tiempo de disolución en agua, segundos
		10 días	20 días	30 días	
0	5,2	82,9	68,8	61,1	10
10	5,4	89,8	78,3	72,7	12
20	5,3	93,3	92,1	90,8	11
50	5,5	95,5	93,2	90,1	13
100	5,1	97,3	96,6	95,5	13
120	5,3	96,2	95,3	95,1	16
150	5,4	97,1	95,8	94,9	17
200	5,3	98,0	96,0	95,3	24

30 Puede comprenderse del examen de la Tabla 1 que la

1 sal de sodio de S-DHA es estabilizado sustancialmente por la adición de 20 mg a 150 mg de macrogol y se disuelve en un período de tiempo razonable, dentro de dicho intervalo.

Ejemplo 2

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que la sal de sodio de S-DHA y el macrogol 4.000 fueron reemplazados por la sal de L-histidina de S-DHA y macrogol 6.000, JP.

10 Como se muestra en la Tabla 2, se obtuvieron resultados satisfactorios con cantidades de macrogol 6.000 entre 20 mg y 150 mg.

TABLA 2

Cantidad de macrogol, mg	Contenido de humedad, %	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 50°C			Tiempo de disolución en agua, segundos
		10 días	20 días	30 días	
0	7,1	80,6	72,2	66,3	8
20	6,8	90,8	87,2	82,2	8
50	7,2	93,3	88,7	85,5	9
100	6,9	92,3	90,1	86,7	9
150	7,1	94,0	91,0	88,8	11
200	7,0	93,7	90,6	87,2	15

25

Ejemplo 3

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se reemplazó el macrogol 4.000 por dextrano 40, JP.

30

Como se muestra en la Tabla 3, se obtuvieron resultados satisfactorios con cantidades de dextrano 40 comprendidas entre 20 mg y 150 mg.

TABLA 3

Cantidad de dextrano, mg	Contenido de humedad, %	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 50°C			Tiempo de disolución en agua, segundos
		10 días	20 días	30 días	
0	4,8	83,3	70,0	63,3	11
10	5,0	91,1	83,3	76,6	12
20	5,2	93,9	89,6	88,8	13
50	4,6	94,4	93,3	91,3	13
100	4,9	93,8	92,6	90,7	14
150	5,0	94,7	93,0	92,4	16
200	5,1	93,9	91,2	90,0	20

Ejemplo 4

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que el macrogol 4.000 se reemplazó por una mezcla 1:1 de macrogol 4.000, JP, y dextrano 70, JP.

Como se muestra en la Tabla 4, se obtuvieron resultados satisfactorios con cantidades de la mezcla de macrogol 4.000 y dextrano 70 comprendidas entre 20 mg y 150 mg.

TABLA 4

Cantidad de mezcla 1:1 de macrogol 4.000 y dextrano 70, mg	Contenido de humedad, %	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 50°C			Tiempo de disolución en agua, segundos
		10 días	20 días	30 días	
0	6,2	83,3	73,9	66,2	12
20	5,7	90,3	88,3	86,6	14
50	5,5	93,1	91,3	89,6	14
100	6,1	94,5	92,4	88,7	16
150	5,8	93,8	90,8	89,6	18
200	5,9	94,2	93,1	90,0	22

1

Ejemplo 5

5

10

Se disolvieron 40 g de glicocola en agua destilada en un recipiente de 2 litros de capacidad. A la solución se añadieron 40 g de sal de sodio de S-DHA calentando. El volumen total de la solución se llevó a 2 litros con agua destilada. La solución se esterilizó mediante filtración del modo convencional y se distribuyó en porciones de 5 ml en ampollas de vidrio. La solución se liofilizó después y se cerró herméticamente del modo convencional. Cada ampolla contenía 100 mg de S-DHA sódico y 100 mg de glicocola. El procedimiento anterior se repitió con cantidades diversas de glicocola. Se determinaron las cantidades residuales de sal sódica de S-DHA como en el Ejemplo 1. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 5.

15

TABLA 5

20

25

Cantidad de glicocola, mg/recipiente	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 40°C, %	
	30 días	90 días
0	78,5	58,9
20	95,7	94,6
50	98,4	97,3
100	99,6	98,0
150	98,2	97,1
200	99,0	98,4

30

Ejemplo 6

Se repitió el Ejemplo 5 con la excepción de que se reemplazó la glicocola por L-arginina (base libre). Las cantidades residuales de S-DHA, sal sódica, en el ensayo de al-

1 macenamiento se indican en la Tabla 6.

5 TABLA 6

Cantidad de L-arginina, mg/recipiente	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 40°C, %	
	30 días	90 días
0	80,3	60,8
20	92,0	87,4
50	97,4	96,0
100	98,6	96,2
150	97,8	97,4
200	98,1	97,6

15

Ejemplo 7

Se repitió el Ejemplo 5 excepto que se reemplazó la glicocola por tartrato sódico. Las cantidades residuales de S-DHA, sal sódica, en el ensayo de almacenamiento se indican en la Tabla 7.

20

TABLA 7

Cantidad de tartrato sódica, mg/recipiente	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 40°C, %	
	30 días	90 días
0	81,6	58,9
20	93,7	85,4
50	94,6	90,1
100	95,1	92,6
150	94,6	91,6
200	95,8	92,2

25

30

1

Ejemplo 8

5

Se repitió el Ejemplo 5 excepto que la glicocola se reemplazó por hidrogenofosfato potásico. Las cantidades residuales de S-DHA, sal sódica, en el ensayo de almacenamiento se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8

Cantidad de hidrogeno fosfato potásico, mg/recipiente	Cantidad residual de S-DHA Na des- pués de almacenamiento a 40°C, %	
	30 días	90 días
0	78,5	58,9
20	88,7	78,2
50	93,4	88,1
100	95,8	90,4
150	94,6	92,1
200	96,3	93,0

15

Ejemplo 9

20

Se repitió el Ejemplo 5 excepto que la glicocola se reemplazó por DL-alanina. Las cantidades residuales de S-DHA, sal sódica, en el ensayo de almacenamiento se indican en la Tabla 9.

TABLA 9

25

Cantidad de DL-alanina, mg/recipiente	Cantidad residual de S-DHA Na des- pués de almacenamiento a 40°C, %	
	30 días	90 días
0	77,4	55,4
20	85,3	82,3
50	91,4	87,4
100	95,2	90,1
150	95,4	93,3
200	94,7	93,2

30

Ejemplo 10

Se repitió el Ejemplo 5 excepto que la glicocola se reemplazó por tris(hidroximetil)aminometano. Las cantidades residuales de S-DHA, sal sódica, en el ensayo de almacenamiento se indican en la Tabla 10.

TABLA 10

Cantidad de tris(hidroximetil)aminometano, mg/recipiente	Cantidad residual de S-DHA Na después de almacenamiento a 40°C, %	
	30 días	90 días
0	77,9	53,2
20	81,4	62,9
50	87,6	93,0
100	89,9	81,6
150	93,3	90,1
200	94,1	89,9

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para producir una preparación far-

1 macéutica estable para administración parenteral que compren
de disolver una sal hidrosoluble de sulfato de deshidroepian
drosterona en una solución acuosa de un agente de estabiliza-
ción seleccionado del grupo que consta de dextrano, macrogol,
5 un aminoácido neutro, un aminoácido básico, una sal de metal
alcalino de un ácido débil, una amina sólida y sus mezclas,
y liofilizar la mezcla resultante.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
que dicho agente de estabilización se añade entre el 10% y
10 el 200% del peso de dicho sulfato de deshidroepiandrosterona
hidrosoluble.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
que dicho agente de estabilización se selecciona del grupo
que consta de dextrano, macrogol, un aminoácido neutro y un
15 aminoácido básico.

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
que dicha mezcla se filtra en condiciones estériles antes de
la liofilización.

5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
20 que dicha sal de sulfato de deshidroepiandrosterona es una
sal de metal alcalino.

6ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
que dicho agente de estabilización es glicocola.

7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
25 que dicho agente de estabilización es arginina.

8ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
que dicho agente de estabilización es tartrato sódico.

9ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el
30 que dicho agente de estabilización es hidrogenofosfato potá-
sico.

1

10ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que dicho agente de estabilización es alanina.

5

11ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que dicho agente de estabilización es tris(hidroximetil)amino metano.

10

12ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que dicho agente de estabilización es dextrano.

13ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que dicho agente de estabilización es macrogol.

14ª.- Un método para producir una preparación farmacéutica estable para administración parenteral.

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

15

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

Madrid, 11. NOV. 1976
P.A.

20

Oscar de Eizaburu
Por Poder

25

30

VAL.-