

PATENTE DE INVENCION

Your Case No.20,341
=====

319318

6 NOV. 1931



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la preparación de una composición anticonceptiva".

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

La presente invención se relaciona con composiciones y con un nuevo método de administración de las mismas. Más particularmente, se relaciona con composiciones que tienen como componentes esenciales un agente estrógeno y un agente progestativo,

5.

319318

- 2 -



cuyas composiciones producen cuando se emplean tópicamente, un efecto sistémico.

- Se han realizado grandes esfuerzos de investigación en los años recientes para crear unos eficaces anticonceptivos orales. Estos esfuerzos han culminado en dos anticonceptivos orales satisfactorios, por lo menos, que actualmente son explotados por diversas compañías. Un preparado, que comprende los ingredientes esenciales 17 α -etinil-17 β -hidroxi-5(10)-estren-3-ona y 17 α -etinil-3-metoxi-1,3,5-estratrien-17 β -ol, es objeto de explotación comercial, como asimismo un preparado que comprende los ingredientes esenciales 17 α -etinil-17-hidroxi-4-estren-3-ona y 17 α -etinil-3-metoxi-1,3,5-estratrien-17 β -ol. Ambas combinaciones contienen un agente estrógeno y un agente progestativo. En los preparados se incluyen adecuados excipientes de manera que los productos presenten una forma adecuada para una dosificación oral.
- 5.
- 10.
- 15.

- Objeto de la presente invención es proporcionar unas composiciones adecuadas, así como unos métodos, para evitar la concepción en mamíferos de sangre caliente por medio de una administración tópica.
- 20.

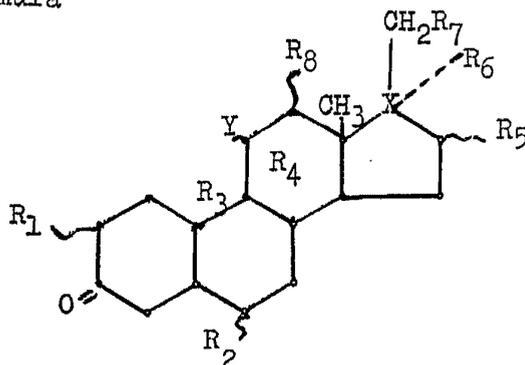
- Se comprenderá que las expresiones "tópico" o "tópicamente", tal como aquí se emplean, se refieren al método o modo de administración de las composiciones o combinaciones aquí descritas y que dicha administración tópica o tópicamente aplicada comprende una administración local, como opuesta a una administración oral, interna o sistémica, como ordinaria.
- 25.
- 30.



riamente se entiende por los expertos en las artes médicas, en los terrenos farmacéuticos y en otros relacionados. Así, tal como aquí se emplea, la administración tópica se refiere a la aplicación a la piel o tegumento para su absorción en el mismo, más bien que a una administración oral, parentérica u otra administración interna.

La presente invención comprende una combinación de un agente estrógeno y un agente progestativo en forma útil como anticonceptivo tópico. Entre los estrógenos adecuados como ingredientes esenciales de las composiciones de esta invención, figuran por ejemplo la Estrona, sulfato de Estrona, β -Estradiol, etinil-Estradiol, ciclopentilpropionato de Estradiol, polifosfato de Estradiol, 17-undecanoato de Estradiol, 17-valerato de Estradiol, 3-benzoato de Estradiol, éter metílico de etinil-estradiol, éter ciclopentílico de etinil-Estradiol, éter metílico de Estrona, 2-metoxi-Estrona, sulfato de Neperazin-Estrona, Dietilestilbestrol, Dienestrol, Hexestrol, Bencestrol y similares.

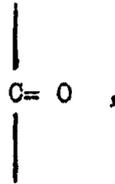
Entre los agentes progestativos adecuados como ingredientes esenciales de las composiciones de esta invención, figuran los compuestos de fórmula



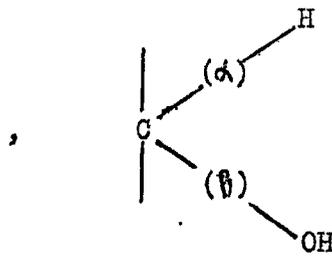
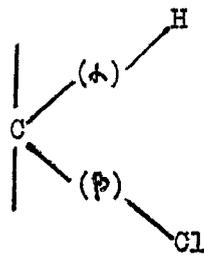
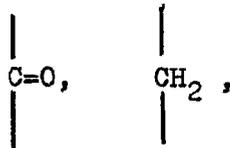


en la que R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, R_2 es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; R_3 es hidrógeno o alquilo inferior, R_4 es hidrógeno o halógeno, R_6 es hidrógeno, alcanciloxilo, alquilo o halógeno, R_7 es -

5. hidrógeno o Halógeno, X es un radical divalente del grupo consistente en



Y es un radical divalente del grupo consistente en

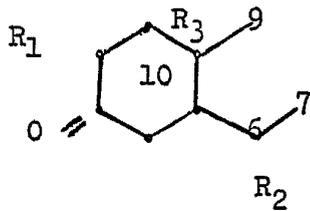


R_5 y R_6 , cuando se agrupan, son alquilidenodioxilo inferior o alquilidenodioxilo (inferior) heterocíclico;

10. $\text{CH}_2\text{-R}_7$ puede ser hidroxilo, con la condición de que -

$$\begin{array}{c} | \\ \text{X} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-R}_7 \end{array}$$

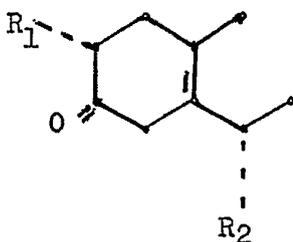
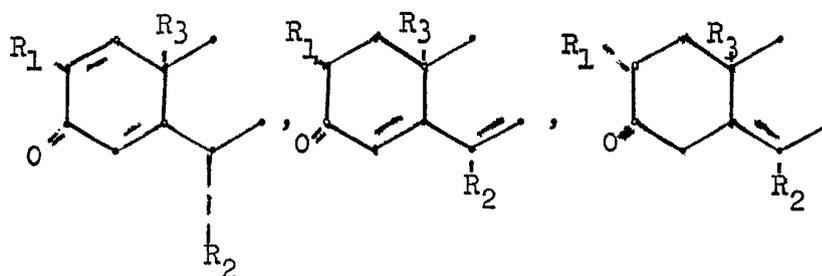
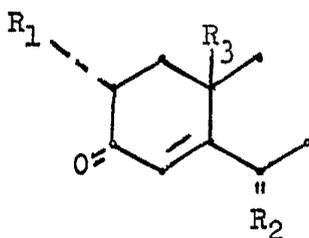
cuando $\text{CH}_2\text{-R}_7$ sea hidroxilo, R_6 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior;



319318



es un radical divalente del grupo



y los correspondientes 3-cetales; y los correspondientes derivados 9 β , 10 α , y cuando R₃ es hidrógeno e Y es CH_2 , los correspondientes derivados Δ 11, (12).

5. Los agentes progestativos ilustrados por las estructuras anteriormente descritas son - los siguientes: progesterona, noretisterona, 17 α -acetoxi-progesterona, noretinodrel, 6- α -metil-17 α -acetoxi progesterona, 17 α -valerato de progesterona, 6-cloro- Δ^6 -17 α -acetoxiprogesterona, 21-fluoro- Δ^6 -17 α -acetoxiprogesterona, 21-cloro- Δ^6 -17 α -etilprogesterona,



- 6-cloro- Δ^6 -17 α -acetoxi-progesterona-3-etileno-ecetal, progesterona-16 α -, 17 α -, isopropilidenodioxi- Δ^1 -progesterona-16 α -, 17 α -isopropilideno-dioxilo, 6-cloro- Δ^6 -17 α -etilprogesterona, $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-20-ona-6-cloro-17 α -etil-3 β -hidroxilo, 6-cloro- Δ^6 -17 α -hidroxi-progesterona, 19-norprogesterona, Δ^{11} -progesterona, 9-iso-10-isoprogesterona, 17 α -metil-19-nortestosterona, 17 α -etil-19-nortestosterona, 2 α -metil-9 α -fluor-11-cetoprogesterona, 2 α -metil-9 α -fluor-11- β -hidroxi-progesterona, 6 α -progesterona, 6 α -cloroprogesterona, 9 α -, 11 β -dicloro- Δ^6 -17 α -acetoxi-progesterona, Δ^6 -17-cloroprogesterona, Δ^6 -16- α -, 17 α -(1-(2-furil)etilidenodioxi)progesterona, 3 β -fluor-pregn-5-en-20-ona, 6-cloro-17 α -acetoxipregna-3,5-dien-20-ona y 6-metil- Δ^6 -17 α -acetoxiprogesterona.

- Las composiciones antifertilizantes o anticonceptivas tópicas de esta invención son ventajosas respecto a las composiciones antifertilizantes en dos importantes aspectos : (A) el tratamiento con hormonas esteroides, por su naturaleza, lleva consigo cierto rasgo de reacciones secundarias indeseadas, la administración tópica es una mejora evidente sobre la administración oral u otras administraciones internas, en el sentido de que con frecuencia se reducen al mínimo los efectos secundarios sistémicos nocivos; (B) los experimentos con animales indican hasta la fecha que una adecuada administración tópica de las composiciones esteroides de esta invención proporciona una duración prolongada de la acción antifertilizante, en comparación con la administración oral. Esto es indi

319318

- 7 -



cativo de una actividad similar en los animales de san
gre caliente.

- Los experimentos han demostrado -
que las hormonas estrógenas en diversos vehículos (por
ejemplo, benzol, éter, alcohol etílico, aceite de sé-
samo, glicoles polietilénicos de fórmula general HOCH₂
(CH₂OCH₂)_xCH₂OH) son adsorbidas a través de la piel.
Tal ha sido demostrado en las ratas por Morgan, C.F.,
J. Endocrinol. 26,317(1963), en cerdos de guinea por
Zondek, B., The Lancet, 1107, 14 de mayo de 1938 y por
Moore, C, R., y colaboradores, J.A. M.A. 111, 11 (1938)
y en babuinos castrados por Loeser, A.A., J. Obstet -
and Gynecol. of British Empire 44, 710 (1937). Las -
observaciones clínicas prueban que los preparados es-
trógenos administrados tópicamente son de valor tera-
péutico, por ejemplo Zondek, ibidem y Loeser, ibidem.
La eficacia tópica de unos 16 estrógenos de estructuras
químicas divergentes es señalada por Morgan, ibidem.
La evaluación de una serie de agentes progestativos -
sintéticos de estructura diversa en cuanto a su efica
cia tópica, produjo los resultados que más adelante -
se indican.

- La actividad progestativa tópica
en animales de sangre caliente fué determinada por el
siguiente procedimiento: Los animales de ensayo fueron
conejos hembras no adultos de 6 a 8 semanas de edad,
imprimados con benzoato de estradiol (5 ug./día) duran
te 6 días. La sustancia de ensayo se aplicó una vez
por día durante 5 días a la zona afeitada de la piel
de 2x2 cm aproximadamente en la parte posterior de la



- cabeza y del cuello inmediatamente antes de la región escapular. Esta zona se eligió para evitar que los conejos ingiriesen algo del esteroide por lamido de la zona de aplicación. Los conejos se enjaularon individualmente durante el periodo de aplicación de 5 días. La autopsia se efectuó al día siguiente al último de administración. Se tomaron secciones del tejido uterino para preparaciones histológicas. Estas preparaciones se examinaron microscópicamente para determinar el grado de proliferación endometrial uterina. Se evaluaron las respuestas progestativas desde 1+ hasta un máximo de 4+. Los resultados de los agentes progestativos de ensayo por este procedimiento se resumen en la siguiente tabla I.

T A B L A I

<u>Esteroide</u>	<u>dosis total (miligramo)</u>	<u>Respuesta</u>
Progesterona	1,0	0,8+
Noretisterona	1,0	4,0+
17 Δ -acetoxiprogesterona	1,0	1,2+
Noretinodrel	1,0	3,2+
6 α -metil-17 Δ -acetoxiprogesterona	1,0	4,0+
17 Δ -valerato de progesterona	1,0	2,2+
6-cloro- Δ^6 -17 Δ -acetoxiprogesterona	1,0	4,0+
21-fluor- Δ^6 -17 Δ -acetoxiprogesterona	1,0	4,0+
21-cloro- Δ^6 -17 Δ -etilprogesterona	1,0	4,0+
6-cloro- Δ^6 -17 Δ -acetoxiprogesterona-3-etileno-acetal	1,0	4,0+
Progesterona-16 α -, 17 Δ -isopropilidenodioxilo	1,0	3,2+
1-progesterona-16 α -, 17 Δ -isopropilideno-dioxilo	1,0	2,0+

319318

- 9 -



T A B L A I (Cont.)

<u>Esteroides</u>	<u>dosis total</u> <u>(miligramo)</u>	<u>Respuesta</u>
6-cloro- Δ^6 -17 α -etilprogesterona	1,0	4,0+
Δ^4 ,6-pregnadien-20-ona-6-cloro-17 α -etil-3 β -hidroxilo	1,0	3,7+
6-cloro- Δ^6 -17 α -hidroxiprogesterona	1,0	3,2+
19-norprogesterona	0,8	3,7+
Δ^{11} -progesterona	1,0	1,8+
9-iso-10-isoprogesterona	1,0	1,6+
17 α -metil-19-nortestosterona	1,0	3,8+
17 α -etil-19-nortestosterona	0,4	3,6+
2 α -metil-9 α -fluor-11-ceto-ceto-progesterona	0,2	3,8+
2 α -metil-9 α -fluor-11- β -hidroxiprogesterona	0,2	2,5+
6 α -metilprogesterona	0,2	2,5+

- Las composiciones de la presente invención han resultado ser útiles cuando se combina una parte de estrógeno con 10 a 1000 partes de agente progestativo en las formulaciones que más adelante se describen. Las siguientes composiciones deberán aplicarse tópicamente a una zona restringida de animales de sangre caliente, de manera que la cantidad aplicada represente de 1 a 20 mg aproximadamente por día, de agente progestativo. El estrógeno deberá hallarse presente en una proporción de 0,001 a 2,0 mg. Aunque el mecanismo en virtud del cual se consigue la antiferilidad mediante uso de las composiciones expuestas no se conoce definitivamente, se supone que se debe a la supresión de la ovulación.
15. Las composiciones de esta invención

319318



- pueden prepararse en cualquiera de los preparados tópicos farmacéuticos standard: Soluciones, suspensiones, lociones, unturas, cremas, unguentos, pulverizaciones, polvos, espumas, etc. Los excipientes de tales preparados incluyen neutralizadores tales como fosfatos, citratos o surfactantes neutralizadores tartratos, tales como monooleato polioxietilénico (20) sobitiano (polisorbato 80), que es una mezcla compleja de éteres polioxietilénicos de ésteres oleicos parciales mezclados
5. de anhídridos de sorbitol y polímero formaldehído octilfenol terciario oxilado, que es un agente reductor de la tensión superficial, preservadores tales como parabenos metílicos y propílicos, que son los ésteres metílicos y propílicos del ácido p-hidroxibenzoico,
10. sorbato potásico, alcohol bencílico y similares; aceites, ceras, grasas, etc., para su empleo como emolientes y bases de unturas o emulsiones, tales como petrolato, grasa de lana (lanolina), escualano, espermacetos y similares; estabilizadores tales como talco, arcillas, coloides vegetales, metilcelulosa, carboxipolimetileno, que es un polímero vinilo con grupos carbonilos activos, etc.; y perfumes o aromas tales como espliego, limón, gardenia, etc. Tales preparados pueden envasarse en recipientes a presión y añadirse a formas
15. adecuadas de propulsor tales como triclorofluorometano, diclorodifluorometano ó 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoretano, que se emplean comúnmente.
20. 25.

Los preparados anteriormente sugeridos pueden incorporarse en cremas frías, lociones -

30. de mano, aguas de tocador, desodorantes, perfumes, ba



rras de labios y análogos preparados cosméticos para aplicación tópica.

- Los siguientes ejemplos ilustran formulaciones generales y específicas representativas de las composiciones de la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de soluciones topicas

Componente estrógeno	0,001-1000 mg
Componente progestativo	0,01 -10,000 mg
Glicerina	17,0 v/v
Alcohol etílico	41,5 v/v
Aroma de espliego	0,05 v/v
Agua destilada, cantidad suficiente hasta	100,00 cm ³

- Los componentes esteroides se disuelven en el alcohol en el que previamente se ha disuelto el espliego. La glicerina se añade con agitación. El agua destilada se añade al adecuado volumen y se filtra el preparado para producir una solución sustancialmente clara.

EJEMPLO 2

Preparación de solución tópica

Eter etinil-estradiol-3-metílico	10 mg
6-cloro-6-dehidro-17 α -acetoxiprogesterona	200 mg
Glicerina	17,0 v/v
Alcohol etílico	41,5 v/v
Aroma de espliego	0,05v/v
Agua destilada, cantidad suficiente hasta	100,00 cm ³ .

Los componentes esteroides se disuelven en alcohol etílico en el que previamente se ha



disuelto el espliego. La glicerina se añade con agitación. El agua destilada se añade al volumen adecuado y se filtra el preparado para producir una solución sustancialmente clara.

EJEMPLO 3

Preparación de solución tópica

Eter etinil-estradiol-3-metílico	25 mg
21-fluor-6-dehidro-17 α -acetoxiprogesterona	500 mg
Glicerina	17,0 v/v
Alcohol etílico	41,5 v/v
Aroma de espliego	0,5 v/v
Agua destinada, cantidad suficiente hasta	100,00 cm ³

5. Los componentes esteroideos se disuelven en el alcohol, en el que previamente se ha disuelto el espliego. La glicerina se añade con agitación. El agua destilada se añade al volumen adecuado y se filtra el preparado para producir una solución -
10. sustancialmente clara.

EJEMPLO 4

Preparación de solución tópica

- Siguiendo el procedimiento del -
15. ejemplo 1 y sustituyendo el estrógeno, por 500 mg de 3 α -fluor-pregn-5-en-20-ona y los componentes progestativos por 20 mg de éter metílico de Estrona, se obtiene una solución tópicamente activa.

EJEMPLO 5

Preparación de solución tópica

20. Cuando se sigue el procedimiento del ejemplo 1, empleando como componente estrógeno el

319318

- 13 -



clopentilpropionato de Estradiol (100 mg), y como componente progestativo 6 α -cloro-6-dehidro-17 α -hidroxi progesterona (200 mg), se obtiene una solución tópicamente activa.

EJEMPLO 6

Preparación de unturas absorbibles

	Esteroides de Estrogeno	0,001-1000	mg
	Esteroides progestativos	0,01-10.000	mg
	Petrolato blanco USP	89,965	gramos
	Parabeno metílico USP	0,160	"
	Parabeno propílico USP	0,40	"
	Grasa de lana anhidra USP (Lanolina)	10,000	"
5.	La grasa de lana y el petrolato blanco se colocan en un recipiente de acero inoxidable alquitranado y se calientan a 65°C, manteniéndose a esa temperatura. Se transfiere una pequeña porción de la mezcla anterior a una pequeña bombona y se suspenden en ella los esteroides y parabenos. Esta última mezcla se pasa a través de un molino de coloides y se transfiere a la mezcla original a 65°C. Se agita la mezcla hasta que se uniformiza y la temperatura ha descendido aproximadamente a 40°C. La untura se mantiene a 40°C mientras se introduce en adecuados tubos.		
10.			
15.			

EJEMPLO 7

Preparación de untura absorbible

	Eter etinil-estradiol-3-metílico	10 mg
	17 α -etinil-19-nortestosterona	250 mg
20.	Petronato blanco USP	89,965 gramos
	Parabeno metílico USP	0,160 "
	Parabeno propílico USP	0,160 "
	Parabeno propílico USP	0,040 "
	Grasa de lana anhidra USP (Lanolina)	10,000 "



La grasa de lana y el petrolato blanco se colocaron en un recipiente de acero inoxidable alquitranado y se calentaron a 65°C, manteniéndose a esa temperatura. Se transfirió una pequeña -

5. porción de la anterior mezcla a una pequeña bombona - y se suspendieron en ella los esteroides y parabenos. Esta última mezcla se pasó a través de un molino de - coloides y se transfirió a la mezcla original a 65°C. Se agitó la mezcla hasta uniformarse y hasta que des-

10. cendió la temperatura a unos 40°C. Se mantuvo la untura a 40°C mientras se introducía en tubos adecuados.

EJEMPLO 8

Preparación de untura absorbible

Eter etinil-estradiol-3-metílico	40	mg
19 α -etinil-19-nortestosterona	1.000	mg
Petrolato blanco USP	89,965	gramos
Parabeno metílico USP	0,160	"
Parabeno propílico USP	0,040	"
Grasa de lana anhidra USP (Lanolina)	10,000	"

La grasa de lana y el petrolato blan-

co se colocan en un recipiente de acero inoxidable alquitranado y se calientan a 65°C, manteniéndose a esa

15. temperatura. Se transfiere una pequeña porción de la anterior mezcla, a una pequeña bombona y se suspenden en ella los esteroides y parabenos. Esta última mezcla se pasa a través de un molino de coloides y se trans-

fiere a la mezcla original a 65°C. Se agita la mezcla

20. hasta uniformarse y hasta que la temperatura ha descendido a 40°C aproximadamente. La untura se mantiene

319318

- 15 -



a 40°C mientras se introduce en adecuados tubos.

EJEMPLO 9

UNTURA ABSORBIBLE

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6 y empleando como estrógeno 20 gramos de ciclo-pentilpropionato de estradiol y como esteroide pro-gestativo 200 mg de 21-cloro- Δ^6 -17 Δ -etil-progesterona, se obtiene una untura absorbible.

EJEMPLO 10

10. UNTURA ABSORBIBLE

15. Cuando se sigue el procedimiento del ejemplo 6, empleando 10 mg de 17-undecanoato de estradiol como estrógeno y 500 mg de 21-fluor-6-dehidro-acetoxi-progesterona como esteroide progestativo, se obtiene una untura absorbible que al aplicarse tópicamente produce una respuesta fisiológica.

EJEMPLO 11

Preparación de cremas anticonceptivas

Esteroides estrógeno	0,001-1.000 mg
Esteroides progestativo	0,01 -10,000 mg
Monoestearato de glicerilo	2,780 gramos
Squalane	2,000 "
Polisorbato 80 USP	4,000 "
Spermaceti USP	11,000 "
Alcohol estearilo	11,000 "
Parabeno metílico USP	0,160 "
Parabeno propílico USP	0,040 "
Solución de sorbitol 70% NF (1,305 gr. esp.)	5,000 "
Agua destilada	66,695 "

319318



- Se aparta una pequeña porción de Polisorbato 80 para su empleo en una operación posterior. El polisorbato 80 y el squalane restantes se añaden a un recipiente de acero inoxidable que se calienta a 75°C con agitación. Los parabenos, glicerilo, monoestearato, alcohol estearilo y el spermaceti se añaden en este orden manteniendo la agitación y la temperatura a 75°C. Se transfiere una porción del agua a una bombona y se añade el sorbitol, calentándose a 75°C. Se transfiere una porción de la solución de sorbitol a un adecuado recipiente. El polisorbato 80 originalmente apartado se emplea para suspender los esteroides con agitación. Se pasa la suspensión a través de un molino de coloides. La suspensión y los enjuagados se devuelven a la solución de sorbitol original, mantenida a una temperatura de 70°C. La fase acuosa se transfiere a la fase oleosa manteniendo la agitación y se añade agua al volumen adecuado.

EJEMPLO 12

Preparación de una crema anticonceptiva

Eter etinil-estradiol-3-metílico	10	gramos
6-dehidro-16 α -, 17 α -(1-(2-furil)etili- denodioxi)progesterona	100	mg.
Monoestearato de glicerilo	2,780	gramos
Squalane	2,000	"
Polisorbato 80 (USP)	4,000	"
Spermaceti (USP)	11,000	"
Alcohol estearilo (USP)	11,000	"
Parabeno metílico (USP)	0,160	"
Parabeno propílico (USP)	0,040	"
Solución de sorbitol 70% (NF) (1,305 gr. esp)	5,000	"
Agua destilada	66,695	"

319318

- 17 - - 6M



- Se aparta una pequeña porción de polisorbato 80 para su empleo en una operación posterior. El polisorbato 80 y el squalane restantes se añaden a un recipiente de acero inoxidable, que se calienta a 75°C con agitación. Los parabenos, monoestearato de glicerilo, alcohol estearilo y spermaceti se añaden en este orden, manteniendo la agitación y una temperatura de 75°C. Se transfiere una porción del agua a una bombona y se añade el sorbital, calentándose se a 75°C. Se transfiere una porción de la solución de sorbitol a un recipiente adecuado. El polisorbato 80 originalmente apartado se emplea para suspender los esteroides con agitación. La suspensión se pasa a través de un molino de coloides. La suspensión y los enjuagados se devuelven a la solución de sorbitol original, mantenida a una temperatura de 70°C. La fase acuosa se transfiere a la fase oleosa, manteniendo la agitación, y añadiéndose agua al volumen adecuado.

EJEMPLO 13

20. PREPARACION DE UNA CREMA ANTICONCEPTIVA

Eter etinil-estradiol-3-metílico	10 mg
6-dehidro-17-cloroprogesterona	250 mg
Monoestearato de glicerilo	2,780 gramos
Squalane	2,000 "
Polisorbato 80 (USP)	4,000 "
Spermaceti (USP)	11,000 "
Alcohol estearilo (USP)	11,000 "
Parabeno metílico (USP)	11,160 "
Parabeno propílico (USP)	0,040 "
Solución sorbitol 70% (NF) (1,305 gr. esp)	5,000 "
Agua destilada	66,695 "

319318



Se aparta una pequeña porción de polisorbato 80 para su empleo en una operación ulterior. El polisorbato 80 y squalane restante se añaden a un recipiente de acero inoxidable, que se calienta a 75°C con agitación. Los parabenos, monoestearato de glicerilo, alcohol estearilo y spermaceti se añaden en este orden, manteniendo la agitación y una temperatura de 75°C. Se transfiere una porción del agua a una bombona y se añade el sorbital, calentándose a 75°C. Se transfiere una porción de solución de sorbitol a un recipiente adecuado. El polisorbato 80 originalmente apartado se emplea para suspender los esteroides con agitación. Se pasa la suspensión a través de un molino de coloides. Se devuelven la suspensión y los enjuagados a la solución original, mantenida a una temperatura de 70°C.

EJEMPLO 14

CREMA ANTICONCEPTIVA

20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 11 y empleando como esteroide estrógeno 20 mg de éter etinil-estradiol-ciclopentílico y como esteroide progestativo 500 mg de 6 α -clonoprogesterona, se obtiene una crema anticonceptiva.

EJEMPLO 15

CREMA ANTICONCEPTIVA

25. Cuando se sigue el procedimiento del ejemplo 11, empleando como esteroide estrógeno 50 mg de éter estrona-metílico y como esteroide progestativo 500 mg de 6-metil-6-dehidro-17 α -acetoxiprogesterona, se obtiene una crema anticonceptiva tópicamente activa.

319318

- 19 -



EJEMPLO 16

CREMA ANTICONCEPTIVA

Empleando la formulación del ejemplo 11 y utilizando como estrógeno 5 mg de ciclopentil propionato de estradiol y como esteroide progestativo 100 mg de 6-cloro-17 α -acetoxipregna-3,5-dien-20-ona, se obtiene una crema que tras su aplicación tópica es fisiológicamente efectiva. La fase acuosa se transfiere a la fase oleosa manteniendo la agitación y se añade de agua al volumen adecuado.

EJEMPLO 17

PREPARACION DE LOCIONES TOPICAS

Esteroides estrógenos	0,001-1000	mg
Esteroides progestativos	0,01-10.000	mg
Polawax (cera emulsionadora del tipo de alcohol ceto-estearili)	3,2	gramos
Squalane	1,0	"
Parabeno metílico	0,16	"
Parabeno propílico	0,04	"
Sorbato potásico	0,2	"
Sorbitol 70%	5,0	"
Agua destilada, cantidad suficiente hasta	100,00	cm ³ .

El polawax y el squalane se funden a 75°C. Se disuelven los esteroides con los parabenos en los aceites calientes. Se calienta el agua a 75°C y se añaden el sorbitol y el sorbato potásico. La fase acuosa se añade a la fase oleosa a 75°C con agitación, para formar una emulsión. Se agita hasta que "cuaja" la loción, pasando agua refrigerante a través



de la camisa de la caldera a una temperatura de 40 a 45°C. Se bombea a través del invertidor y se introduce en frascos.

EJEMPLO 18

PREPARACION DE UNA LOCION TOPICA

Eter etinil-estradiol-3-metílico	10	mg
17 α -etinil-17 β -estr-5(10)-en-3-ona	250	mg
Polawax (cera emulsionadora del tipo de alcohol ceto-estearilo)	3,2	gramos
Squalane	1,0	"
Parabeno metílico	0,16	"
Parabeno propílico	0,04	"
Sorbato potásico	0,2	"
Sorbitol 70%	5,0	"
Agua destilada, cantidad suficiente hasta	100,00	cm ³ .

- El polawax y el squalane se funden
5. a 75°C. Los esteroides se disuelven con los parabenos en los aceites calientes. Se calienta el agua a 75°C y se añaden el sorbitol y sorbato potásico. Se añade la fase acuosa a la fase oleosa a 75°C con agitación, para formar una emulsión. Se agita hasta que "cuaja"
10. la loción pasando agua refrigerante a través de la camisa de la caldera a una temperatura de 40 a 45°C. Se bombea a través del invertidor y se introduce en frascos.

EJEMPLO 19

15.

LOCION TOPICA

Empleando la formulación del ejemplo 17 y utilizando como estrógeno 20 mg de ciclopentilpropionato de estradiol y como esteroide progesta-

319318

- 21 -



tivo 500 mg de 9 α , 11 β -dicloro-6-dehidro-17 α -aceto-
xiprogesterona, se obtiene una loción que es eficaz -
tras su aplicación tópica.

EJEMPLO 20

LOCION TOPICA

5.

Siguiendo la formulación expuesta
en el ejemplo 18 y empleando 5 mg de 17-undecanoato -
de estradiol en lugar del éter etinil-estradiol-3-me-
tílico y 200 mg de 17 α -acetoxiprogesterona en lugar
de la 17 α -etinil-17 β -estr-5(10)-en-3-ona, se obtie-
ne una loción tópicamente efectiva.

10.

EJEMPLO 21

LOCION TOPICA

15.

Cuando se sigue la formulación del
ejemplo 17, en la que el esteroide estrógeno es etinil-
estradiol-ciclopentil-eter (10 mg) y el esteroide pro-
gestativo es 17 α -valerato de progesterona, se obtiene
una loción tópicamente activa.

EJEMPLO 22

20.

PREPARACION DE SOLUCIONES TOPICAS DIMETILSULFOXIDAS

Esteroides estrogénicos (A)	0,001-1000 mg
Esteroides progestativos (B)	0,01-10000 mg
Dimetilsulfóxido, cantidad suficiente hasta	100 gramos

Se disuelven a su vez los esteroi-
des A y B en una porción de la solución dimetilsulfó-
rida y se añade suficiente dimetilsulfóxido para produ-
cir la cantidad deseada de solución.

25.

EJEMPLO 23

PREPARACION DE UNA SOLUCION TOPICA DIMETILSULFOXIDA



Eter etinil-estradiol-3-metilico	10	mg.
6 α -metil-17 α -acetoxiprogesterona	500	mg.
Dimetilsulfóxido, cantidad suficiente hasta	100	gramos

Los componentes esteroides se disuelven a su vez en una porción de la solución dimetil sulfóxida y se añade suficiente dimetilsulfóxido para producir la deseada cantidad de solución.

5.

EJEMPLO 24SOLUCION TOPICA DIMETILSULFOXIDA

Eter etinil-estradiol-ciclopentilico	5	mg.
Δ 11-progesterona	200	mg.
Dimetilsulfóxido, cantidad suficiente hasta	100	gramos.

Se disuelven los esteroides individualmente en una porción del dimetilsulfóxido y luego se añaden a suficiente dimetilsulfóxido para producir la deseada cantidad de solución. Tras su aplicación tópica se observa el deseado efecto fisiológico.

10.

EJEMPLO 25SOLUCION TOPICA DIMETILSULFOXIDA

Eter metilico de estrona	25	mg.
9-iso-10-isoprogesterona	500	mg.
Dimetilsulfóxido, cantidad suficiente hasta	100	gramos

Se emplea una porción mayor del dimetilsulfóxido para disolver los esteroides uno después de otro. Después de esto, se añade suficiente dimetilsulfóxido para producir la deseada cantidad.

15.

EJEMPLO 26PREPARACION DE PULVERIZADOS SECOS EN AEROSOL

319318



Esteroides estrógeno (A)	0,001-1000	mg
Esteroides progestativo (B)	0,01-10.000	mg
Miristato de isopropilo	1,0	%
Propulsores de triclorofluorometano y diclorodifluorometano, 50/50	98,8	%

La anterior formulación se prepara y coloca en recipientes de aerosol.

EJEMPLO 27

PREPARACION DE UN PULVERIZADO SECO PARA AEROSOL

Eter etinil-estradiol-3-metilico	10	mg
6-cloro-6-dehidro-17 α -acetoxi-progestona-3-etileno-cetal.	200	mg
Miristato de isopropilo	1,0	%
Propulsores de triclorofluorometano y diclorodifluoro metano 50/50	98,8	%

Se prepara la anterior formulación

5. y se coloca en recipientes de aerosol.

EJEMPLO 28

PULVERIZADO EN SECO PARA AEROSOL

Ciclopentilpropionato de estradiol	50	mg
19-norprogesterona	500	mg
Miristato de isopropilo	1,0	%
Propulsores de triclorofluormetano y - diclorofluormetano 50/50	98,8	%

Los anteriores ingredientes se mezclan entre sí y se colocan en recipientes de aerosol.

10.

EJEMPLO 29

PULVERIZADO EN SECO PARA AEROSOL

17-undecanoato de estradiol	25	mg
Δ^1 -progesterona-16 α -, 17 α -isopropilideno dioxilo	250	mg.
Miristato de isopropilo	1,0	%
Triclorofluormetano y diclorofluormetano 50/50	98,8	%



Se prepara la anterior formulación y se coloca en recipientes de aerosol.

EJEMPLO 30

PREPARACION DE PULVERIZADOS LIQUIDOS PARA AEROSOL

Componente estrógeno	0,001-1000	mg
Componente progestativo	0,01-10.000	mg
Etanolanhidro	10	%
Propulsores de triclorofluormetano y diclorofluormetano 50/50	88,8	%

Después de la composición de los anteriores ingredientes, se coloca el líquido en recipientes de aerosol.

EJEMPLO 31

PREPARACION DE UN PULVERIZADO LIQUIDO PARA AEROSOL

Eter etinil-estradiol-3-metilico	10	mg
6-metil-6-dehidro-17 α -acetoxiprogesterona	200	mg.
etanol anhidro	10	%
Propulsores de triclorofluormetano y diclorodifluormetano 50/50	89,8	%

Después de la composición de los anteriores ingredientes, se coloca el líquido en recipientes de aerosol.

EJEMPLO 32

PULVERIZACION LIQUIDA PARA AEROSOL

Eter etinil-estradiol diclopentilico	20	mg
17 α -metil-19-nortesterona	250	mg
Etanolanhidro	10	%
Triclorofluormetano y diclorodifluormetano 50/50	88,8	%

Los anteriores ingredientes se componen y colocan en recipientes de aerosol.

319318



EJEMPLO 33

Pulverizado liquido para aerosol

17-undecanoato de estradiol	50 mg.
6 α -metilprogesterona	500 mg.
Etanolanhidro	10 %
Triclorofluormetano y diclorodifluor- metano 50/50	88,8%

Después de componer la anterior -
formulación, se coloca en recipientes de aerosol.

EJEMPLO 34

PREPARACION DE ESPUMAS DE AEROSOL

Esteroides estrógeno	0,001-1000 mg
Esteroides progestativo	0,01-10.000 mg.
Monoestearato de glicerilo	3,0 %
Aceite mineral	5,0 %
Polisorbato 80	2,0 %

5. Agente de acción superficial no -
iónico: esteres parciales de los ácidos grasos comunes,
láurico, palmítico, esteárico y oleico, y anhídridos
de exitol, exitanos y exuros derivados del sorbitol,

	1,5 %
Sorbitol	10,0 %
Parabeno metílico	0,16 %
Parabeno propílico	0,04 %
Agua	78,10 %

El aceite mineral y el monocsteara
10. to de glicerilo se mezclan y funden. Se añaden los es-
teroides y luego el polisorbato 80 y el agente de ac-
ción superficial no iónico, calentándose a 75°C. El
sorbitol, parabenos y agua se combinan y calientan a
75°C. Esta última mezcla se añade a la anterior mez-
15. cla con agitación a 75°C, para formar una emulsión.



- La emulsión se agita hasta que "cuaja" mientras se en-
fría con la camisa de la caldera a 40-45°C. Se bombea
la emulsión a través de un invertidor para desairear-
la. El anterior concentrado se introduce en recipien-
tes a presión, empleando un concentrado al 90% y un -
10% de propulsores de diclorodifluormetano (40%) y -
1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrahidro-etano (60%).

EJEMPLO 35

PREPARACION DE UNA ESPUMA DE AEROSOL

Eter etinil-estradiol-3-metilico	10	mg
6-metil-6-dehidro-17 α -acetoxiprogeste- rona	500	mg
Monoestearato de glicerilo	3,0	%
Aceite mineral	5,0	%
Polisorbato 80	2,0	%
Agente de acción superficial no iónico: esteres parciales de ácidos grasos comu- nes, láurico, palmítico, estearico y olei- co, y anhídridos de exitol, exitanos y exuros, derivados del sorbitol.	1,5%	
Sorbitol	10,0	%
Parabeno metílico	0,16	%
Parabeno propílico	0,04	%
Agua	78,10	%

- El aceite mineral y el monoestea-
rato de glicerilo se mezclan y funden. Se añaden los
esteroides y luego el polisorbato 80 y el agente de -
acción superficial no iónico, calentándose a 75°C. Se
combinan el sorbitol, parabenos y agua y se calientan
a 75°C. Esta última mezcla se añade a la anterior -
mezcla con agitación a 75°C, para formar una emulsión.
Se agita la emulsión hasta que "cuaja" mientras se en-
fría con camisa de caldera a 40-45°C. Se bombea la -
emulsión a través de un invertidor para desairearla.

319318

- 27 -



El anterior concentrado se introduce en recipientes a presión, empleando un 90% de concentrado y un 10% de propulsores de diclorodifluormetano (40%) y 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluorato (60%).

5.

EJEMPLO 36

ESPUMA DE AEROSOL

Siguiendo la formulación del ejemplo 34 y empleando como esteroide estrógeno 20 mg - de éter etinil-estradiol-ciclopentílico y como esteroide de progestativo 400 mg de progesterona-11 α -, 17 α -isopropilidenodioxilo, se obtiene una espuma tópicamente activa.

15.

EJEMPLO 37

ESPUMA DE AEROSOL

Cuando se sigue la formulación del ejemplo 34, empleando 50 mg de éter metílico de estrona como esteroide estrógeno y 500 mg de 6-cloro-6-dehidro-17-etilprogesterona como esteroide progestativo, se obtiene una espuma que es fisiológicamente activa para suprimir la ovulación.

20.

EJEMPLO 38

ESPUMA DE AEROSOL

Siguiendo la formulación expuesta en el ejemplo 34 y empleando 5 mg de diclopentilpropionato de estradiol en lugar del éter etinil-estradiol-3-metílico y 200 mg de 21-cloro- Δ^6 -17 α -etil-progesterona en lugar de la 6-metil-6-dehidro-17 α -acetoxi-progesterona, se obtiene una espuma de aerosol que es fisiológicamente activa.

25.

EJEMPLO 39

ESPUMA DE AEROSOL

30.



- Empleando la formulación del ejemplo 34 y utilizando 50 mg de éter metílico de estrona como estrógeno y 250 mg de 17 α -etil-19-nortesterona como agente progestativo, se obtiene una espuma de aerosol que, tras su aplicación tópica, produce el resultado deseado.
- 5.

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 indicadas 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 Norteamérica con fecha 13 de noviembre de 1.964 bajo el número Ser. No. 411.119, acogiéndose por 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 PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTICONCEPTIVA; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.

- 1ª.- Procedimiento para la preparación de una composición anticonceptiva, tópica efectiva en animales de sangre caliente, caracterizado porque se mezcla un estrógeno por lo menos, como componente terapéutico menor con un agente progestativo por lo menos, como componente terapéutico mayor en un vehículo tópico.
- 25.

30. 2ª.- Procedimiento según la reivin

319318

- 29 -



dicación 1ª, caracterizado porque se mezcla por lo me
nos una parte de estrógeno por cada 10 a 1.000 partes
de agentes progestativos en un vehículo tópico.

3ª.- Procedimiento según la rei-
5. vindicación 1ª, caracterizado porque se mezcla 0,1%
de un estrógeno con un 1% a un 100% de 17 α -etinil-
17 β -hidroxi-5(10)-estren-3-ona.

4ª.- Procedimiento según la reivin-
dicación 1ª, caracterizado porque se mezcla 0,1% de -
10. un estrógeno con 10 a 1.000 partes de 17 α -etinil-17-
hidroxi-4-estren-3-ona.

5ª.- Procedimiento según la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque se mezcla 0,1% -
de 17 α -etinil-3-metoxi-1,3,5-estratrien-17 β -ol con
15. 1 al 100% de 17 α -etinil-17 β -hidroxi-5(10)-estren-3-
ona.

6ª.- Procedimiento según la rei-
vindicación 1ª, caracterizado porque se mezcla 0,1% -
de 17- α -etinil-3-metoxi-1,3,5-estratrien-17 β -ol con
20. un 1 al 100% de 17 α -etinil-17hidroxi-4-estren-3-ona.

7ª.- Procedimiento para la prepa-
ración de una composición anticonceptiva; tal y como
queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
Esta Memoria consta de veintinue-
25. ve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 NOV. 1935

AMERICAN CYANAMID COMPANY,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz