



20 39 15

203915

MEMORIA DESCRIPTIVA
de un CERTIFICADO DE 2ª ADICION por mejo-
ras introducidas en el objeto de la Paten-
te Principal N° 203.522, por "PROCEDIMIE-
TO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS INYEC-
TABLES ALTAMENTE CONCENTRADOS DE HORMONAS
ESTEROIDICAS", a favor de : SCHERING A. G.
domiciliada en Berlin N.65, Müllerstrasse
170/172 (Alemania) .-

=====

En la Patente Principal N° 203.522 se ha descrito un
procedimiento para la obtención de preparados inyectables
altamente concentrados de hormonas esteroidicas, los cuales
se prestan para formar depósitos de hormonas en el organismo.

5 El objeto de la presente solicitud de patente se refiere
a otro medio para lograr el mismo resultado. Ya se ha inten-
-tado resolver de diversos modos el problema de poner a dis-
-posición del organismo vivo las hormonas esteroidicas en una
forma aproximada a la de la secreción natural de las glándu-
10 -las, esto es, de un modo lo mas uniforme posible, sin que
haya que realizar constantemente a pequeños intervalos nueva
inyección de pequeñas cantidades. Asi se ha querido, por
ejemplo aprovechar el conocimiento de que las hormonas este-
-roidicas en forma esterificada, de modo especial como éste-
15 -res con ácidos carboxílicos más elevados (por ejemplo, como



ésteres del ácido esteárico o del benzóico) presentan una acción llamada protraída, la cual probablemente se debe a que tiene que disociar el cuerpo primeramente el grupo estéreo antes de que pueda hacerse activa la hormona y a que esta disociación en el cuerpo tiene lugar al tratarse de ésteres algo elevados solo poco a poco .-

Se comprende que con estos presupuestos pudieran y debieran propinarse de una vez grandes cantidades individuales de ésteres de hormonas esteroidicas .-

Desgraciadamente esta posibilidad teórica no ha podido aprovecharse totalmente en la práctica, pues los ésteres hasta ahora conocidos no eran suficientemente solubles en los disolventes usuales, de suerte que resultaban demasiado grandes los volúmenes de disoluciones de hormonas para una inyección que contuviesen las cantidades necesarias de éstas .-

En la Patente Principal al principio mencionada se ha indicado ya un primer camino para bordear esta dificultad al obtener preparados inyectables de concentración suficientemente elevada, a saber, el empleo de masas fundidas de ésteres, en lugar de las disoluciones oleosas que no pueden prepararse con concentración suficiente .-

En la Patente Adicional N^o 203.865 se ha señalado como segundo camino el empleo de mezclas de hormonas esteroidicas de bajo punto de fusión con sustancias reductoras del punto de fusión .-

Siguiendo el desarrollo de estos métodos se ha descubierto que hay además una serie de ésteres hasta ahora no preparados que se distinguen por su solubilidad sorprendentemente elevada en los disolventes usuales para las inyecciones. No era esto de esperar, pues tanto los ésteres antiguamente conocidos de los ácidos grasos inferiores como



tambien los hasta ahora conocidos de los ácidos grasos más elevados poseen solubilidades notablemente malas en los aceites en cuestión, como se desprende del siguiente cuadro comparativo de sus solubilidades a la temperatura del local en miligramos por cada centímetro cúbico de dos representantes típicos de los disolventes :

Aceite de Sésamo : Aceite de Colza

55	Testosterona	2 mg.		2 mg.
	Propionato de Testosterona	12 mg		18 mg
	Benzoato de Testosterona, menos de	2 mg	menos de	2 mg
	Pregnenol-(β)-ona(20)	1 mg	- -	1 mg
	Acetato de Pregnenol-(β)-ona(20)	20 mg		15 mg
60	Benzoato de Pregnenol-(β)-ona(20) menos de	2 mg	- -	2 mg
	Desoxicorticosterona	8 mg		7 mg
	Acetato de Desoxicorticosterona	4 mg		2 mg
	Butilato de desoxicorticosterona	15 mg		4 mg
	Palmitato de desoxicorticosterona	10 mg		3 mg
65	Estradiol	1 mg		0.5 mg
	Monobenzoato estradiol- β , menos de	1 mg		2 mg
	Dipropionato estradiol- β , 17			20 mg

La natural búsqueda de otros disolventes más adecuados tampoco ha conducido hasta ahora a resultados satisfactorios a causa del estrecho campo de selección impuesto por la tolerancia .-

Teniendo en cuenta la mala solubilidad notablemente uniforme de los ésteres hasta ahora conocidos, entre los que se encuentran lo mismo los de ácidos algo elevados que los de más bajos, no se pudo sospechar que los ésteres intermedios entre aquellos habrían de comportarse de modo esencialmente distinto .-

Tanto más sorprendente es el descubrimiento de que los ésteres de ácidos alifáticos con más de 3 átomos de carbono, especialmente los que llevan 4 a 14 átomos de carbono, que pueden ser también ramificados o más o menos saturados, se distinguen por una solubilidad esencialmente más elevada. Esto se verá en algunos ejemplos .

Ejemplo 1



85 mientras que para los ésteres de 17-etinil estradiol
la solubilidad a la temperatura del local por 1 cm³ de
aceite de sésamo es solo de unos 20 mg para el 3-monopro-
-pionato, y el acetato es todavía menos soluble, las solu-
bilidades para el butirato son superiores a 100 mg, para
90 el valerianato, capronato enantato superiores a 75 mg y
para el caprilato superiores a 150 mg.

La preparación de estos ésteres hasta ahora no descri-
-tos puede efectuarse según las siguientes prescripciones.

a.) Obtención del monobutirato de 17-etinilestradiol.

95 5 g de etinilestradiol, 20 cm³ de piridina y 10 cm³ de
anhídrido del ácido butírico se calientan a 125° durante
hora y media. Después de enfriar se trata con agua agitando
y con precaución el producto de la reacción. Se sigue luego
agitando bien durante varias horas a la temperatura del
100 local y se recoge luego en éter. La disolución etérea se
lava después sucesivamente con H₂SO₄, H₂O, NaOH dil., y
nuevamente con H₂O. Al concentrar por evaporación el éter
se obtiene el éster impuro como residuo oleoso que después
de repetidas cristalizaciones en éter-hexano funde a 77-78°.

105 b.) Obtención de monovalerianato de 17-etinilestradiol
La reacción y elaboración se efectúa de modo análogo a los
de la preparación del butirato. Punto de fusión del éster
puro después de recristalizado repetidas veces en éter-hexa-
-no, 98-99° .

110 c.) Obtención de monocapronato de 17-etinilestradiol.
La reacción y elaboración análogas a las de la preparación
del butirato. Punto de fusión del éster puro después de
recristalizado repetidas veces en éter-hexano, 71-72° .

115 d.) Obtención de monoenantato de 17-etinilestradiol.
La reacción y elaboración análogas a las de la preparación
del butirato. Punto de fusión del éster puro después de



recristalizado repetidas veces en éter-hexano, 67-68° .

e.) Obtención del monocaprilato de 17-etinilestradiol.
La reacción y elaboración análogas a las de la preparación
120 del butirato. Punto de fusión del éster puro después de
recristalizado repetidas veces en éter-hexano, 57-58° .

Ejemplo 2

Mientras que por ejemplo, de los ésteres de la testosterona
la solubilidad del monopropionato en 1 cm³ de aceite de
125 sésamo es a la temperatura del local inferior a 15 mg y
la del monobenzoato inferior a 2 mg, se disuelven del capro-
-nato más de 550 mg, del enantato más de 900 mg y del capri-
-lato más de 600 mg. Estas solubilidades pueden todavía
elevarse considerablemente mediante la preparación de
130 mezclas de ésteres diversos. La mezcla de triésteres puede
de este modo hacerse casi ilimitadamente soluble en el
aceite de sésamo.

La obtención de los ésteres hasta ahora no descritos
del ácido caprónico, del caprílico y del enántico, puede
135 realizarse del modo usual, por ejemplo, por el siguiente
método :

a.) Obtención del capronato de testosterona.
Una mezcla de 10 g de testosterona, 40 cm³ de piridina y
20 cm³ de anhídrido del ácido caprónico se calienta a
140 125° durante hora y media. La mezcla de reacción enfriada
se descompone con agua agitando y enfriando. Después de
largo reposo a temperaturas inferiores a las del local,
se extrae con éter y la disolución etérea se lava sucesi-
-vamente con ácido sulfúrico diluido, agua, lejía de sosa
caústica al 5% y nuevamente con agua. El éter impuro que
145 queda al concentrar por evaporación la disolución etérea
secada, después de recristalizado repetidas veces en

20 39 15



pentano, funde a 44,5-46° .-

b.) Obtención del enantato de testosterona.

150 Las reacciones y elaboración son análogas a las anteriores, empleando anhídrido del ácido enántico y se obtiene enantato de testosterona con punto de fusión 36-37,5° .-

c.) Obtención de caprilato de testosterona.

155 De igual modo se obtiene de testosterona y anhídrido de ácido caprílico, caprilato de testosterona de P. 44-45° .-

Ejemplo 3

Tratándose de desoxicorticosterona el máximo de solubilidad que se logra con los ésteros de los ácidos medicos, puede tambien apreciarse claramente. Las solubilidades

160 por cm³ de aceite de sésamo son a la temperatura del local, para el

	acetato	4 mg
	butirato	15 mg
165	caprilato	75 mg
	palmitato	10 mg
	{ estearato	
	menos de	5 mg

Para la obtención del caprilato hasta ahora desconocido de la desoxicorticosterona puede esterificarse ésta de modo análogo a como se ha descrito en los ejemplos anteriores. Tambien se presta por ejemplo el siguiente método:

170 Obtención de caprilato (21) de pregneno-(5)-diol-(31,21)-ona(20). Diazo-pregnenolona.

175 1,72 g de 21-diazo-pregnenol-(3)-ona-(20) se disuelven en 12 cm³ de ácido caprílico calentando lentamente hasta 90° y dejando a esta temperatura durante 20 minutos hasta que se termina el desprendimiento de nitrógeno. Luego se separa al vacio por destilación el ácido caprílico a 135°. Despues de recristalizar en hexano quedan 1.65 g, Este producto se purifica en disolución clorofórmica mediante



una pequeña columna de Al_2O_3 , se agita con disolución
180 de Na_2CO_3 y agua y se recristaliza en hexano. El caprilato
de pregnenodiol-ona obtenido tiene un F de 75-80°.-

Obtención de caprilato de desoxicorticosterona parti-
endo de caprilato-21 de pregneno-(5)-diol-(3,21)-ona-(20).

750 mg del anterior caprilato de pregneno-diol-ona se
185 disuelven en 50 cm³ de toluol seco y se tratan con 10,5
cm³ de ciclohexanona. En la disolución hirviente se hacen
entrar a gotas 3,3 cm³ de disolución de isopropilato de
aluminio (unos 25%) y se mantiene en ebullición durante 25
minutos. Luego se agregan 0,22 cm³ de ácido acético crista-
190 lizable y después de enfriar se somete la disolución a la
destilación con vapor de agua en presencia de 2,5 g de
sílice. El residuo se separa por aspiración, se seca y se
extrae con acetona. Después de separar por destilación la
acetona, se disuelve en hexano y se filtra para purificarla
195 a través de una pequeña columna de Al_2O_3 . Después de con-
centrar quedan 550 mg. Este producto impuro se disuelve
en hexano y se cromatografía por una columna de Al_2O_3 . Con
benzol como primer medio fluidificante, precipita luego
el caprilato de desoxicorticosterona con un F. de 62-63°.
200 Después de recristalizar en hexano, el F es de 63-63,5°.-

Ejemplo 4

La misma excelente solubilidad de los ésteres de los
ácidos carboxílicos alifáticos con número mediano y algo
elevado de carbonos, se encuentra en la estrona, en que
205 por ejemplo se disuelven del enantato más de 100 mg y
del caprilato más de 75 mg en cada 1 cm³ de aceite de
sésamo a la temperatura del local. Vuelve a comprobarse
que una mezcla de los dos ésteres es todavía más soluble.



240 2.) Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1,
caracterizado porque mezclas de hormonas se convierten en
ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos que proporcionan
ésteres fácilmente solubles en aceite y estos ésteres se
disuelven del modo conocido en los disolventes usuales para
245 inyecciones, de tal modo que la concentración resulta supe-
rior a unos 25 mg por cm³ de disolución .-

3.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
1 y 2, caracterizado porque hormonas esteroídicas o mezclas
de hormonas esteroídicas se convierten en mezclas estóreas
250 con 2 o más ácidos carboxílicos alifáticos distintos entre
sí, que proporcionan ésteres fácilmente solubles en aceite
y estas mezclas estóreas se disuelven del modo conocido en
los disolventes usuales para inyecciones, de tal modo que
la concentración resulta superior a unos 25 mg por cm³ de
255 disolución .-

4.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
1 a 3, caracterizado porque los ésteres fácilmente solubles,
necesarios para las disoluciones de alta concentración, se
convierten en ésteres, con ácidos carboxílicos alifáticos
260 que poseen un número de carbonos de 4-14 gracias a la con-
versión de las correspondientes hormonas esteroídicas en
dichos ésteres.-

5.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles
265 se prepara el monobutirato de 17-etinilestradiol, por ejem-
plo, mediante esterificación de 17-etinilestradiol .-

6.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos
1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles
se obtienen nonoalerianato de 17-etinilestradiol, por ejem-
270 plo, mediante esterificación de 17-etinilestradiol .-

7.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos



203915

1 a 4 , caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene el capronato de 17-etinilestradiol, por ejemplo, mediante esterificación de 17-etinilestradiol .-

275 8.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene el enantato de 17-etinilestradiol, por ejemplo, mediante esterificación de 17-etinilestradiol .-

280 9.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene el caprilato de 17-etinilestradiol, por ejemplo, mediante esterificación de 17-etinilestradiol .-

285 10.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene el capronato de testosterona, por ejemplo, mediante esterificación de testosterona .-

290 11.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene enantato de testosterona, por ejemplo, mediante esterificación de testosterona .-

12.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene caprilato de testosterona, por ejemplo, mediante esterificación de testosterona .-

- 295 13.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene caprilato de desoxicorticosterona, por ejemplo, mediante esterificación de desoxicorticosterona, o según otros métodos conocidos, por ejemplo, mediante acidólisis de diazo-
300 -progesterona con ácido caprónico .-

14.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene enantato de estrona, por ejemplo, mediante esterificación de estrona .-



305

15.) Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4, caracterizado porque como ésteres fácilmente solubles se obtiene caprilato de estrona, por ejemplo, mediante esterificación de estrona.

16.) Procedimiento para la obtención de preparados inyectables altamente concentrados de hormonas esteroídicas"

Este Certificado de 2ª Adición recae sobre mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 203.522, por: "Procedimiento para la obtención de preparados inyectables altamente concentrados de hormonas esteroídicas", tal como se describe en la presente memoria descriptiva que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de Junio de 1.952.

ANTONIO FERNANDEZ PASQUAS
R. P.