

AÑO 1.959

Expediente núm.

250748



# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

## CERTIFICADO DE ADICION

### MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

un **CERTIFICADO DE ADICION** en España,

a favor de

**SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

de nacionalidad

**Alemana**

domiciliado en **BERLIN (WEST) N 65 (Alemania)**

calle de **Müllerstrasse**

núm. **170/172.**

por:

**Mejoras introducidas**

», en el objeto de la patente principal núm. **244.889**

que fué concedida en **30** de **Octubre** de **1958** por

« **Procedimiento para la obtención de nuevas combinaciones esteroideas solubles en agua.** »

Nº 787

Agente Sr. **Fernandez Gandelas.**



10 JUN

250746

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de un Certificado de primera adición por:  
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA  
PATENTE PRINCIPAL Nº 244.889, sobre "PRO-  
CEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS  
COMBINACIONES ESTEROIDICAS SOLUBLES EN  
AGUA"; a nombre de: SCHERING AKTIENGESELL-  
SCHAFT, de nacionalidad alemana, domici-  
liada en BERLIN (West) N 65, Millerstras-  
se, 170/172, (Alemania).

... ..

En la solicitud de patente Nº 244.889 se describe un procedimiento para la obtención de ácido hidrocortisona-sulfúrico-(21) y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas fisiológicamente tolerables.

5

En el ulterior desarrollo de este invento se ha comprobado que los 21-hemisulfatos solubles en agua hasta ahora no descritos de la  $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 $\beta$ -17 $\alpha$ -21-triol-3,20 diona (prednisolona presentan la acción completa de la combinación de partida en la aplicación local emple

10

ando un vehículo adecuado. Son vehículos adecuados por ejemplo las pomadas, ungüentos, gotas, disoluciones oleosas, supositorios, tabletas vaginales etc. El que se conserve totalmente



250746

15

la acción de la prednisolona es bastante sorprendente, por el hecho de que el prednisolona-21-sulfato-sódico en aplicación parenteral solo manifiesta aproximadamente el 20% de la actividad de la prednisolona libre. Este significa por tanto que con esta esterificación se produce una disminución de la actividad de 80% en esta forma especial de aplicación.

20

Una explicación teórica posible de este sorprendente fenómeno se halla en que por la esterificación con ácido sulfúrico el glucocorticoide se hace eliminable por la orina, esto es, que en la aplicación parenteral se elimina tan rápidamente que solo puede manifestar una actividad general muy débil.

25

Por consiguiente, en el prednisolona-sulfato sódico disponemos de una combinación que en la aplicación local permite una concentración esencialmente más elevada que en los preparados hasta ahora usuales, sin que se presenten fenómenos secundarios.

30

El ácido prednisolona-sulfúrico(21) puede emplearse en forma de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas fisiológicamente tolerables, por ejemplo, de su sal sódica.

35

La solubilidad de la sal sódica en el agua es de 40% a 22°, sus disoluciones acuosas presentan una estabilidad notable, permanecen estables durante más de un año a la temperatura del local, soportan un aumento de temperatura a 100° durante más de 24 horas sin descomposición apreciable ( $\alpha_D$  antes de calentarse + 101,8°,  $\alpha_D$  después de calentarse, 98,7°) y permiten esterilizarse a 110°. En el test rápido de la estabilidad no manifiesta descomposición la disolución de la sal sódica después de un almacenaje de seis meses a 50°. Las sales anhidras permiten un almacenaje de tiempo ilimitado a la temperatura del local.

40



10 JUN

E j e m p l o

250746

Obtención del prednisolona-21-sulfato-sódico.

45 En un balón de cuello redondo de 2 litros de cábida  
se enfrían a  $-10^{\circ}$   $200\text{ cm}^3$  de piridina seca agitando y al abri-  
go de la humedad. Luego por destilación se introducen en la pi-  
ridina 6,4 g de trióxido sulfúrico. En el adducto de piridina y  
trióxido sulfúrico así obtenido se agregan a  $-10^{\circ}$  27 g de predni-  
solona disueltos en  $100\text{ cm}^3$  de piridina seca y después se vuelve  
50 a lavar con  $80\text{ cm}^3$  de piridina. La mezcla de reacción se sigue  
agitando durante 15 minutos con lo que la disolución se claridi-  
fica. Después de un tiempo de reacción de 48 horas a la tempera-  
tura del local, se separa por destilación al vacío y bajo nitró-  
geno la piridina con una temperatura de  $30^{\circ}$  en el baño. Luego el  
55 residuo oleoso se seca sobre ácido fosfórico en el armario de se-  
cado al vacío, se disuelve en  $500\text{ cm}^3$  de metanol la substancia  
ahora libre de piridina y agitando en una atmósfera de nitrógeno  
se agrega a la disolución otra disolución de etilato sódico in  
aproximadamente hasta que se alcanza un pH de 11,8. La substancia  
60 precipitada (sal inorgánica) con esta titulación se separa por aspi-  
ración sobre una frita G 4 bajo nitrógeno y se lava nuevamente  
con  $60\text{ cm}^3$  de metanol. La disolución metanólica coloreada de ama-  
tillo se trata ahora con 1,8 l de éter con  $30^{\circ}$  en la temperatura  
del baño. Después de reposar durante la noche a  $-5^{\circ}$  se separa por  
65 aspiración la sustancia precipitada, se lava con  $400\text{ cm}^3$  de éter  
y se seca. Se obtienen 35 g de prednisolona-sulfato sódico con un  
punto de fusión o descomposición de  $172 - 175^{\circ}$ ,  $(\alpha)_{\text{D}}^{20} + 100^{\circ}$   
(en agua). Para purificar la sustancia impura así obtenida se  
disuelve ésta en  $200\text{ cm}^3$  de metanol, se agita con un poco carbón



250746

70 decolorante la disolución no completamente clara y bajo nitrógeno se aspira a través de una frita G 4. De la disolución metanólica se precipita nuevamente la sal con 1,7 l de éter y la separación se termina después de un reposo de dos horas. Después de secar la sustancia al vacío sobre pentóxido de fósforo se obtienen

75 31,25 g de prednisolona-21-sulfato sódico con punto de fusión 179° con descomposición  $(\alpha) \frac{21}{D} \# + 101,8^{\circ}$  (en agua).

pH de la disolución a 0,5% = 7,35

Max. de absorción en UV:  $\epsilon_{242} = 14740$

80

. - . N o t a . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención

1.- Mejoras introducidas en la patente principal N° 244.889 sobre procedimiento para la obtención de nuevas combinaciones esteroídicas solubles en agua, caracterizadas porque, especialmente mediante actuación del adducto de la piridina-trióxido sulfúrico, se convierte la prednisolona en ácido prednisolona-sulfúrico, o luego en sus sales fisiológicamente tolerables, particularmente en el 21-hemisulfato sódico.

85

2.-MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 244.889, sobre "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS COMBINACIONES ESTEROIDICAS SOLUBLES EN AGUA.

90

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 JUL. 1959

*Carlo Juncos*