



253 164

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

a favor de Don Antonio MASSAGUE VENDRELL, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Calle San Antonio M<sup>a</sup> Claret, 51, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DIBASICOS DE NORMONAS ESTEROIDES Y SUS DERIVADOS SODICOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Tiene por objeto este invento lograr un derivado soluble de las hormonas esteroides, por esterificación de las mismas en el seno de un vehículo apropiado.

- Es sabido que para la obtención de los ésteres
5. de los alcoholes de elevado peso molecular, como son los esteroides, el método general consiste en hacer reaccionar los alcoholes, con el anhidrido del ácido en el seno de piridina o una base similar, o la temperatura ambiente o bien calentándolo ligeramente.
  10. Así se obtienen los ésteres de los ácidos succínico

253 164



ftálico, maldico, adíptico, etc. Este proceso conocido puede ser mejorado en el sentido de lograr la reacción del anhídrido de ácido con el alcohol que, en el caso concreto de las hormonas esteroideas, tales como la

5. cortisona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona y los derivados fluorados y metilados de las mismas presenta su grupo alcohólico en posición 21, puede ser fácilmente esterificado por simple reacción a mediana temperatura, de 50 a 120° durante un espacio de tiempo que oscila entre las 2 y las 24 horas en razón inversa de

10. a la temperatura empleada.

Por tanto de acuerdo con el invento, el procedimiento consiste en la esterilización del grupo alcohólico en posición 21 de dichas hormonas, como son cortisonas, hidrocortisonas, prednisona, prednisolona y metilado de los mismos en el seno de oleato de polietilensorbitol.

15.

El vehículo utilizado en oleato de polietilensorbitol de contracción que oscila entre el 10 y el 20% de esteroide esterificado en el oleato de polietilensorbitol.

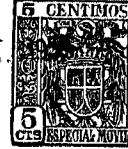
20.

Se consigue de esta forma un ester de esteroide escogido, que se mantiene en solución en el vehículo. La particularidad de esta solución es que puede ser diluida con agua o con otros hidrófilos o grasos y neutralizado el grupo ácido libre con la cantidad estequiométrica de NaOH, para dar una sal neutra estable, de tal manera que previa esterificación, puede ser utilizada

25.

253 164

21 OCT



de directamente como agente terapéutico, de particular  
interés, habida cuenta de una mayor actividad de los  
derivados solubles de las hormonas esteroideas, por su  
mayor difusibilidad a través de las mucosas u otros teji-  
dos del organismo.

5.

Para facilitar la comprensión se cita el siguiente  
ejemplo no limitativo. Se toma una cantidad pasada de  
hormona esteroide, por ejemplo 1 gr. de hidrocortisona  
como alcohol libre y 0,276 de anhídrido succínico, se  
colocan ambos en un matraz de 100 cc. y se le añade  
10 cc. de oleato de polietilensorbitol y se calienta  
la masa al baño maría a la temperatura de 80° agitan-  
do y al mismo tiempo haciendo un ligero vacío que  
arrastre el agua de reacción. Al cabo de 4 horas la  
reacción puede darse por terminada.

10.

15.

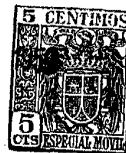
Partiendo de esta solución, puede lograrse for-  
mas terapéuticas de particular interés, ya sea como solu-  
ciones acuosas estables, de aplicación como colirios o go-  
tas nasales o en el ojo y también como pomadas ya sea como  
vehículos grasos o bien como vehículos hidrosoluble. En  
todos los casos el oleato de polietilensorbitol se muestra  
como tensioactivo que facilita la absorción del agente  
medicamentoso que lleva en disolución.

20.

La solución de hemisuccinato de hidrocortisona en  
polietilensorbitol oleato se diluye con 30 cc., de NaOH  
N/10 completando la solución con agua destilada c.s.p.  
100 cc. Esta solución esterilizada a 110° durante 1/2  
de hora es estable y terapéuticamente activa.

25.

253 164



De semejante modo se obtienen los derivados solubles de la cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona y de todos aquellos cuyo grupo alcohólico en posición 21 está libre para la esterificación.

5. Pueden quedar reunidas las ventajas del presente invento en las siguientes particularidades. Las hormonas esteroides son fácilmente esterificadas, sin ser preciso una técnica complicada para su separación del medio líquido. Las soluciones conseguidas son muy estables. Las hormonas solubles y sus derivados sódicos son terapéuticamente más activos y actúan con mayor rapidez, por ser fácilmente difusibles para los tejidos.

15. El oleato de polietilensorbitol como agente tensioactivo, activa la observación del medicamento ya sea en solución acuosa o incorporado a pomadas grasas o bases hidrófilas.

Elimina los inconvenientes de la aplicación de las hormonas en forma de sus ensión.

20. Serán independientes del objeto de la invención los detalles del procedimiento y los medios por los que el mismo es llevado a la práctica, por no alterar la esencialidad de las reivindicaciones.



23164

NOTA

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención.

5. 1. Procedimiento para la preparación de ésteres dibásicos de hormonas esteroides y sus derivados sódicos, en soluciones estables, terapéuticamente útiles, caracterizado porque consiste en la esterificación del grupo alcohólico en posición 21 de dichas hormonas como son cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona y derivados fluorantes y metalizados de los mismos en el seno de oleato de poliotilensorbitol.

10. 2. Procedimiento para la preparación de ésteres dibásicos de hormonas esteroides y sus derivados sódicos, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de neutralizarse el grupo ácido libre del éster formado, con la cantidad estequiométrica de NaOH en solución acuosa.

20. 3. Procedimiento para la preparación de ésteres dibásicos de hormonas esteroides y sus derivados sódicos, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que las soluciones son diluidas con agua u otros vehículos hidrófilos o grasos.

4. Procedimiento para la preparación de ésteres dibásicos de hormonas esteroides y sus derivados sódicos

253 164

21 OCT



cos.

Todo ello según queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, a 21 de octubre de 1959.

Antonio MASSAGUE VENDRELL

P.S.