



P - 31.789

8334 "2 + 1 Steroidfosfat"

325311

325311

3 MAY. 1966

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 7 de abril de 1.966, con el n.º. 325.311,  
en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CARL EMIL VERMEHREN y THOMAS LUDWIG MARTIN  
VERMEHREN, de nacionalidad danesa, residentes en 8,  
Wiedersvej, Dragør, Dinamarca, por:

"PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR COMPUESTOS CORTICOIDES  
SOLUBLES EN AGUA"

=====

El invento concierne a compuestos corticoides  
solubres en agua que se descomponen instantáneamente en  
plasma o fluido de tejidos con liberación de corticoides  
en forma libre. Además, el invento concierne a un méto-  
5 do para producir dichos compuestos. Los compuestos en  
cuestión son especialmente eficaces para tratar estados  
de choque y estados similares al choque.

Es conocido aplicar corticoides eficaces contra  
estas condiciones, tales como hidrocortisona y sustan-  
10 cias afines en la forma de una suspensión alcohólica de



325311

un corticóide libre mezclado con líquidos acuosos para  
instalación o infusión, a administrar intravenosamente  
por infusión cuando se ha de obtener un rápido efecto.  
Sin embargo, la administración de medicamentos en la fór-  
5 ma de infusiones tiene la desventaja de que se requiere un  
equipo especial para efectuar la infusión, lo cual preci-  
sa ordinariamente que el paciente sea hospitalizado. Ade-  
más, el hecho de efectuar las medidas preparatorias para  
la infusión consume tiempo y el proceso de infusión pro-  
10 piamente dicho ocupa largo tiempo, en la mayor parte de  
los casos al menos un par de horas.

Con el fin de evitar dichas desventajas, han si-  
do producidos compuestos corticóides solubles en agua,  
ordinariamente en la forma de ésteres, cuya solubilidad  
15 es suficiente para hacer posible introducir en el pacien-  
te la cantidad necesaria de corticóide por inyección de  
un pequeño volumen, por ejemplo 1 ml de un líquido en el  
que aquel está contenido. En muchos casos dichas inyec-  
ciones pueden ser administradas intravenosamente. Conse-  
20 cuentemente el medicamento puede ser introducido en la co-  
rriente sanguínea y distribuido en ella en el curso de  
unos pocos minutos después que el paciente haya sido pue-  
sto bajo los cuidados de un doctor. Sin embargo, este modo  
de administración tiene la desventaja de que los compues-  
25 tos en cuestión son verdaderos derivados químicos que de-  
ben ser descompuestos en el organismo para separar el cor-  
ticóide libre antes de que tenga lugar el efecto. Este  
proceso es enzimático y causado por sustancias por ejem-  
plo estererasas, presentes en la corriente sanguínea. Con-  
30 secuentemente pasa un tiempo considerable hasta que la

325311



cantidad inyectada de corticóide haya sido convertida en una forma en la que esté disponible para el organismo.

Sería deseable tener corticóides solubles en agua que separasen instantáneamente el corticóide efectivo al inyectarlos en la circulación sanguínea, de manera que el efecto fuese instantáneo.

Se ha encontrado ahora que las sales de monometal alcalino y de monoamonio de dicorticóide fosfatos tienen la propiedad peculiar de que bajo determinadas circunstancias son capaces de reaccionar con corticóides libres para formar con ellos compuestos solubles en agua. En este caso la solubilidad aumenta hasta 300-600 veces la solubilidad de los corticóides sin reaccionar y se encuentran en todos los casos que alcanza un valor de más de 0,2 mg por ml. que es suficiente para permitir la administración de dosis terapéuticas por vía de inyección de uno o unos pocos mililitros de agua. La unión por la que se ha asegurado esta solubilidad aumentada es sin embargo, de un carácter algo flojo que está claramente demostrado entre otras cosas por el hecho de que el corticóide libre puede ser separado cuantitativamente del compuesto por agitación de una solución acuosa del compuesto con éter.

El carácter de la unión no es conocido, y es inseguro si tiene lugar o no en proporciones estequiométricas fijas.

De acuerdo con el invento dichos compuestos corticóides solubles en agua que en plasma o en fluido de tejidos son desdoblados instantáneamente mientras desprenden corticóide libre, son producidos haciendo



325311

reaccionar una solución acuosa de sal de monometal alcalino de dicorticóide fosfato o una sal correspondiente de amonio con una solución de corticóide en un disolvente que es al menos parcialmente miscible con agua.

5 De esta forma es obtenido el compuesto deseado que cuando es inyectado resulta tener un efecto instantáneo correspondiente a la cantidad de corticóide libre utilizado para la preparación. La cantidad de corticóide utilizado en forma de fosfato es liberada gradualmente en  
10 el organismo. Consecuentemente, la preparación es muy apropiada para su uso en el tratamiento de choques o estados similares al choque.

De acuerdo con una realización preferida del invento la mezcla de reacción es transformada en un estado  
15 sólido homogéneo en el que la misma es estable, lo cual se muestra por el hecho de que se disuelve para formar soluciones transparentes con las concentraciones altas antes mencionadas, y en algunos casos incluso superiores, cuyas soluciones cuando son utilizadas para inyecciones  
20 muestran el efecto antes mencionado.

De acuerdo con una nueva realización preferida del invento, la transformación de la mezcla de reacción en un estado sólido homogéneo tiene lugar por el denominado proceso de secado por congelación, es decir un proceso de secado a una temperatura baja tal que la mezcla  
25 de reacción queda sólida. Se ha encontrado que la mezcla soporta muy bien la congelación y que el producto obtenido cuando se añade el mismo la cantidad de agua necesaria para formar una solución concentrada se disuelve espontáneamente para formar un líquido transparente que puede ser  
30



325311

inyectado intravenosamente.

Se ha encontrado además que los 21-fosfatos de corticóides pueden ser utilizados para el di-esteroide-fosfato y en relación con esto se puede utilizar el mismo corticóide u otro en forma libre, sometido a la condición de que tenga un grupo hidroxilo en la posición 11 o en la 21. Exactamente estos corticóides son generalmente muy apropiados para el tratamiento de choques o estados similares al choque.

Se han efectuado experimentos con sales de di-hidrocortisona-21-fosfato y de di-prednisolona-21-fosfato, pero también se supone que las mono-sales de otros di-corticóidefosfatos son eficaces. A título de ejemplo, se mencionan la corticosterona, la hidrocortisona, la prednisolona y la dexametazona como sustancias que cuando son utilizadas como componente esteróide libre han mostrado el efecto antes descrito, pero se supone que derivados de sustitución trabajan de la misma manera. En contraste con esto, no tiene lugar el efecto cuando se utilizan otros esteróides tales como estradiol, progesterona o testosterona. El efecto tampoco tiene lugar si el corticóide o el corticóide-fosfato son simplemente secados.

Como disolvente para el componente esteróide se puede utilizar cualquier disolvente o mezcla de disolventes que sea apropiado para disolver el corticosteróide en cuestión, con tal que sea parcialmente o completamente miscible con agua. A título de ejemplos de tales disolventes se pueden mencionar etanol, metano, dioxano, piridina, mezclas de piridina y benceno, dimetilformamida y



325311

muchos otros. Se debe tener cuidado que durante la conversión de la mezcla de reacción al estado sólido no tenga lugar una separación de esteróide sólido. Dicha separación en cualquier caso puede ser fácilmente evitada cuando dicha conversión tiene lugar por vía de secado por congelación.

La cantidad de esteróide en proporción con la cantidad del fosfato puede ser hecha variar dentro de amplios límites, en cualquier caso dentro de los límites de 1 a 3 moles de esteróide por mol de esteróide-fosfato. Sin embargo, una proporción molar de aproximadamente 1:1 parece ser especialmente muy apropiada. Con contenidos crecientes en corticóide libre pueden aparecer dificultades con el proceso de secado por congelación, ya que contenidos aumentados en corticóide en la mezcla necesitan mayores concentraciones de disolventes orgánicos, con lo que se disminuye la temperatura de congelación.

Ejemplo.

Soluciones al 1% de los corticóides abajo mencionados en disolventes orgánicos son mezcladas con soluciones al 1% de sal monosódica de di-hidrocortisona fosfato en agua en las proporciones indicadas, que corresponden a la proporción molar 1:1, después de lo cual las mezclas son secadas por congelación.



325311

Esteróide	Disolvente	% de es- teróide	% de es- ter	solubili- dad del esteroi- de en agua	solubilidad en agua del compuesto mezclado
Corticosterona	etanol	30,0	70,0	0,2 mg/ml	200 mg/ml.
Hidrocortisona	metanol	31,0	69,0	"	"
Prednisona	dioxano	30,8	69,2	"	"
Dexametazona	piridina	32,7	67,3	"	"

5                    Compuestos correspondientes pueden ser producidos sustituyendo la sal monosódica de di-hidrocortisona fosfato por la sal monosódica de di-prednisona fosfato. La solubilidad de los compuestos de adición actuales sobrepasa los 50 mg/ml en todos los casos investigados.

10                    Por inyección en ratas, que pesaban 250 g, del compuesto de adición mencionado en el anterior ejemplo, que consistía en 31% de hidrocortisona y 69% de sal monosódica de di-hidrocortisona fosfato, en una cantidad de 0,5 mg disueltos en 1 ml de agua, se encontraron las siguientes concentraciones de hidrocortisona en el plasma, en  $\gamma$ /ml:

Tiempo después de la inyec.	30 seg.	5 min.	30 min.	60 min.
15 $\gamma$ /10	136	80	2,5	0

mientras que la inyección de 0,35 mg de sal monosódica de di-hidrocortisona fosfato disueltos en 1 ml de agua no



325311

produjo contenidos en hidrocortisona perceptibles en el plasma durante el periodo de experimento. Esto muestra que la hidrocortisona flojamente unida es liberada inmediatamente por inyección, mientras que la hidrocortisona unida con éster es liberada tan lentamente que el método analítico utilizado no es suficientemente sensible para registrarla después de 60 minutos. El método analítico utilizado es: J. Van der Vies, Acta Endocrinológica 38, 399 (1.961).

10 Cerdos que pesaban 25-30 kg fueron puestos en narcosis eternembutal hasta que comenzó el estado de choque. El abdomen fué abierto y se pudo observar que habia cesado el movimiento peristáltico y que el color de los intestinos era cianótico. Por inyección intravenosa de 15 100 mg del mismo compuesto de adición antes mencionado en 1 ml de agua, el movimiento peristáltico comenzó nuevamente 30-60 segundos después de la inyección y los intestinos adoptaron nuevamente su color normal.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Dinamarca el 9 de abril de 1.965, bajo el número 1810/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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



325311

siguientes:

1.- Procedimiento de producir compuestos corti-  
coides solubles en agua que se descomponen instantáneamen-  
te en plasma o fluido de tejidos con liberación de corti-  
5 coide en forma libre, caracterizado porque una solución  
acuosa de sal de mono metal alcalino de dicorticoide fos-  
fato o una sal amónica correspondiente de dicorticoide fos-  
fato se hace reaccionar con una solución de corticoide en  
un disolvente que es al menos parcialmente miscible con  
10 agua.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque la mezcla de reacción es transferida  
al estado sólido homogéneo.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1  
15 ó 2, caracterizado porque la reacción se efectúa por se-  
cado por congelación.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque el fosfato es un 21-fosfato y el  
corticoide usado en su forma libre es de la clase que tie-  
20 ne un grupo hidroxilo en la posición 11 o en la posición  
21.

5.- Procedimiento de producir compuestos cor-  
ticoides solubles en agua.

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



325311

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

Madrid, 3 MAY. 1966

P. A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder

BPD/. 31 64