

361095

P.- 40.239

SECCION TECNICA
* SECCION I.P.E.
CLASE C 07
* CLASE C

Memoria descriptiva

1 MAR 1969



para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de LABORATORIOS MADE, S.A.

entidad / de nacionalidad española

con domicilio en Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE $\Delta^{1,4}$ -PREGNADIENO
-11 β , 16 α , 17 α , 21-TETRAHIDROXI-3,20-DIONA, 16-17
ACETONIDO" (Clase Internacional C07c)

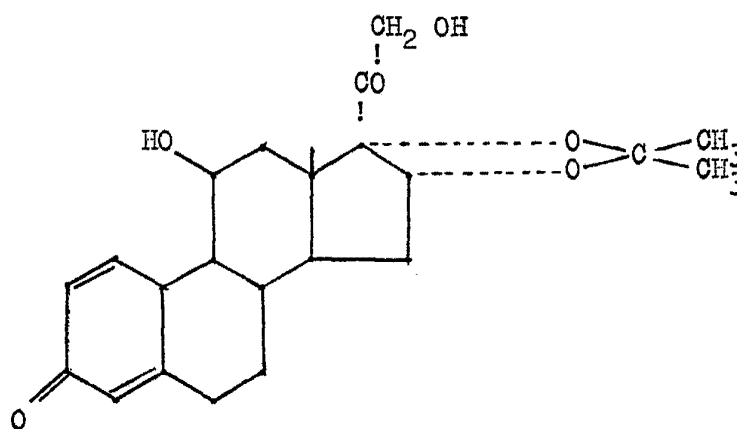
25.2.69

36 1095



El presente invento tiene como objeto, a título de medicamento nuevo de utilización tópica y con actividad antiinflamatoria y antialérgica, un corticoide, la Delta^{1,4}-pregnadieno-11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxi-3,20-diona, 16,17-acetonida, y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

El nuevo compuesto tiene como fórmula:



Lo cual corresponde a la fórmula global $C_{24}H_{32}O_6$, (peso molecular 416,5).

Puede ser preparado por diferentes procedimientos. Por ejemplo, se puede partir de la Delta^{1,4}-pregneno-16alfa, 17alfa, 21-triol-3,20-diona, y transformarla en Delta^{1,4}-pregneno-16alfa, 17alfa, 21-triol-3,20-diona-16,17-acetonida, por acción de un agente oxidante en el seno de acetona.

Se transforma seguidamente el cuerpo obtenido en Delta^{1,4}-pregneno, 11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrol-3,20-diona, 16,17-acetonida por vía microbiológica utilizando microorganismos que pertenecen a los Mucorales y a los Moniliales.

La introducción del doble enlace entre los átomos

36 1095



de carbono 1 y 2 para llegar al compuesto que constituye el objeto del invento puede realizarse por diferentes métodos, especialmente por deshidrogenación enzimática utilizando las enzimas producidas por bacterias que pertenecen a numerosos géneros tales como, entre otros, Brevibacterium, Arthrobacter, Mycobacterium, etc., o también utilizando diferentes técnicas de deshidrogenación química.

La sustancia así obtenida es sometida, para la purificación, a una recristalización en metanol,

Sus características físicas y químicas son las siguientes:

Se presenta bajo la forma de un polvo cristalino blanco, inodoro, de sabor amargo, fácilmente soluble en acetona y en cloroformo, poco soluble en metanol y etanol, insoluble en agua y en éter de petróleo.

Su punto de fusión (capilar) es de 275°C aproximadamente con descomposición.

Su poder rotatorio específico, medido en solución al 0,5% en dimetilformamida es de $[\alpha]_D^{25} = +125^{\circ}$.

La absorción de ultravioletas presente un máximo a 242 m μ en que $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ es de aproximadamente 355. Además, la proporción $\frac{E_{240}}{E_{263}}$ es de 1,7 y la $\frac{E_{240}}{E_{266}}$ es de 2,0.

Este corticoide puede ser diferenciado de las sustancias semejantes tales como la prednisona, la prednisolona, la triamcinolona, la dexametasona, etc, y sus derivados, por el examen de su espectro de infrarrojos y por diversas reacciones coloreadas específicas. Así es como en solución en ácido sulfúrico concentrado, se observa una coloración rojo ladrillo que vira a marrón; si se añaden

36 1095



algunos ml de agua destilada, se produce una coloración de color amarillo verdoso. Además, es fácil identificar el producto por cromatografía sobre gel de sílice en capa delgada, utilizando como sistema de disolvente la mezcla de cloroformo y n-butanol (85:15). El producto presenta un R_f de 0,5 aproximadamente y se diferencia de esta manera netamente de los corticoides conocidos.

El nuevo compuesto que constituye el objeto del invento ha sido sometido a una experimentación destinada a poner en evidencia sus propiedades farmacológicas.

Su actividad timolítica ha sido demostrada por la técnica de STEPHENSON (Acta endocrinológica 1961, 6, 87). Se ha mostrado comparable a la de la acetónida de triamcinolona y a la del 17-valerato de betametasona.

Puede utilizarse en la terapéutica humana especialmente en dermatología (eczemas, dermatosis de contacto, pruritos) en oftalmología, (uveitis, queratitis, conjuntivitis), en otorrinolaringología (rinitis y sinusitis alérgicas), la actividad de contacto antiinflamatoria, antipruriginosa y antialérgica del compuesto que constituye el objeto del presente invento.

Para ésto, este compuesto puede ser introducido en calidad de principio activo en composiciones farmacéuticas de aplicación tópica tales como pomadas con excipiente graso o hidrosoluble, suspensiones en agua destilada o el soluto fisiológico, de los que se dan a continuación ejemplos no limitativos.

36 1095

EJEMPLO ICrema

	Delta ^{1,4} -pregnadieno-11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxi-3, 20-diona-16, 17-acetonida	0, 10 g
5	Polietylénglicol 4000	47, 4 g
	Polietylénglicol 400	47, 4 g
	Alcohol cetílico	5 g
	Paraoxibenzoato de metilo	0, 10 g
	Paraoxibenzoato de propilo	0, 10 g

10

EJEMPLO IIPomada

	Delta ^{1,4} -pregnadieno-11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxi-3, 20-diona-16, 17-acetonida	0, 10 g
15	Vaselina	100 g

En las diferentes formas farmacéuticas citadas, el compuesto que constituye el objeto del invento puede ser introducido como único principio activo, o asociado con antibióticos (en particular neomicina, bacitracina, tetraciclina, etc). o con agentes fungicidas (derivados de la hidroxiquinoleína, etc).

Se dan a continuación ejemplos de aplicaciones terapéuticas del nuevo medicamento.

Ejemplo 1

Sra. A. L. ... 45 años, mujer de servicio doméstico, está atacada por un eccema bilateral de las manos particularmente localizado en la cara lateral de los dedos, estando en la utilización de los detergentes domésticos usuales el origen de esta manifestación. La mano derecha es tratada por aplicación dos veces por día de una crema

36 1095



5 con 1^o/2^o de Delta^{1,4}-acetónida, no constituyendo la mano izquierda objeto de ningún tratamiento. Ya después de 48 horas se observa una atenuación notable del eritema y del prurito. A l décimo día del tratamiento, las lesiones han desaparecido prácticamente.

Ejemplo 2

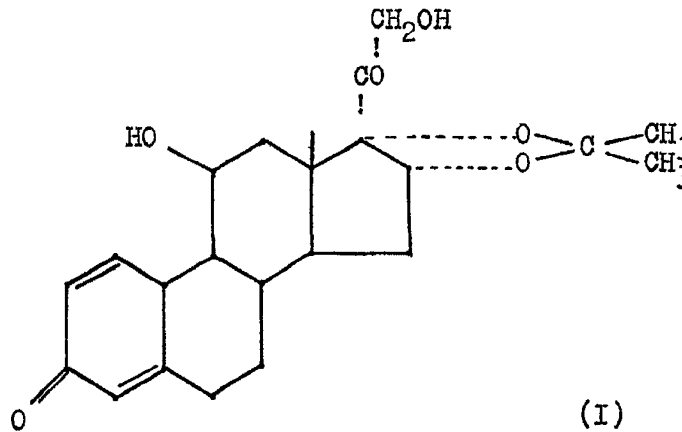
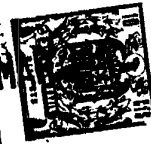
10 Srta. D. R. ... 16 años, presenta una lesión eritematoescamosa psoriasiforme del codo izquierdo de forma oval de aproximadamente 6 cm x 3 cm. Se procede a aplicar dos veces por día, una pomada con 1^o/2^o de Delta^{1,4}-pregnadieno-11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxi-3, 20-diona-16, 17 acetónida. Desde la primera semana se observa la desaparición de las escamas y la atenuación de la coloración cobreada del eritema subyacente. La enferma, revisada tres semanas más tarde, ya no presenta lesiones aparentes.

REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia, no nueva, pero no practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción por DIEZ años, son los siguientes:

30 1.- Un procedimiento de preparación de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 β , 16 α , 16 α , 21-tetrahidroxi-3, 20-diona, 16-17acetónido, de fórmula (I):

36 1095



10 caracterizado porque se hace reaccionar la $\Delta^{1,4}$ -pregna-
no-16 α , 17 α , 21-triol-3, 20-diona con un agente oxidante
en el seno de acetona con lo que se transforma en $\Delta^{1,4}$ -
pregnano-16 α , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-16, 17 acetónido y
15 acto seguido éste compuesto es transformado en el compues-
to de fórmula (I) por métodos microbiológicos, e introdu-
ciendo el doble enlace entre los carbonos 1 y 2 por deshi-
drogenación.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque la deshidrogenación se lleva a cabo
por métodos químicos.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque la deshidrogenación llevada a cabo
es una deshidrogenación enzimática.

25 4.- Un procedimiento de preparación de $\Delta^{1,4}$ -
pregnadieno-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-3, 20-diona,
16-17 acetónido.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

30

36 1095

25.2.69

361095



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

Madrid,

P.A.

[Handwritten signature]
Aprobado en Eizal
[Illegible text]

361095