

P.- 45.052

15.94-980

380698

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C

CLASE \_\_\_\_\_

CLASE \_\_\_\_\_

Memoria descriptiva

Int. Cl.: C 07 C // A 61 R



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 362.679", solicitada el 18 de enero de 1.969, por: "Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides anti-inflamatorios de la serie del pregnano".

(Clase Internacional C07c, A61k)

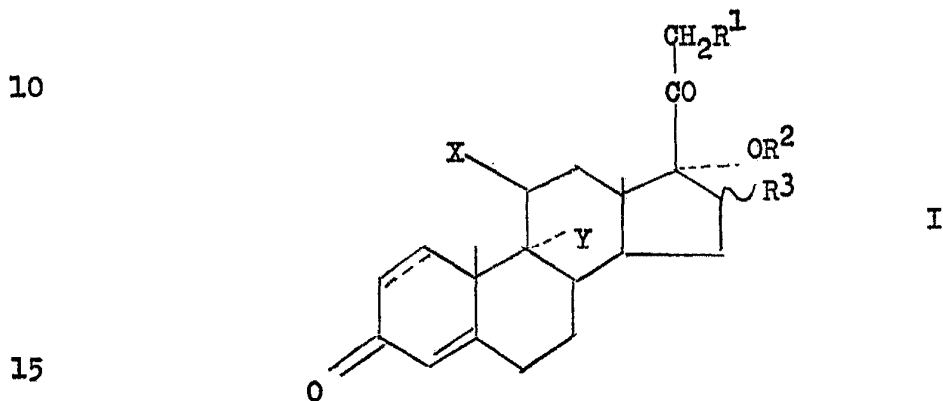
380698

380698



Esta invención, que es un perfeccionamiento de la invención objeto de la Solicitud de Patente de los mismos inventores Número 362.679, se refiere a nuevos esteroideos anti-inflamatorios de la serie del pregnano.

5 Dicha Solicitud de Patente de los mismos inventores Número 362.679 describe y reivindica nuevos compuestos de la serie del pregnano que tienen la fórmula



en la que  $R^1$  es un átomo de fluor, cloro, bromo o yodo,  $R^2$  es un grupo alcanoilo que contiene 1-4 átomos de carbono,

20

$R^3$  es un grupo alcoholilo que contiene 1-4 átomos de carbono o un grupo metileno ( $=CH_2$ ),

X es un grupo hidroxilo en la configuración  $\beta$  ó un grupo ceto,

25

Y es un átomo de fluor o de cloro, y  $---$  representa un enlace sencillo o doble entre las posiciones 1- y 2- de la fórmula I.

Los compuestos arriba mencionados de la fórmula I tienen una acción anti-inflamatoria satisfactoria, particularmente en administración tópica junto con una

30



relación generalmente satisfactoria de la actividad puramente anti-inflamatoria en comparación con otra actividad no deseada como glucocorticoide.

5 Como se ha indicado en la Solicitud de Patente anteriormente citada de los mismos inventores, en el uso de esteroides para el tratamiento de condiciones inflamatorias, son deseables compuestos esteroides cuya relación de acción puramente anti-inflamatoria a su acción glucocorticoide sea alta a fin de que la condición inflamatoria pueda tratarse con menor probabilidad de efectos secundarios indeseados tales como la alteración del metabolismo intermediario. En particular, se utilizan ampliamente compuestos esteroides en el tratamiento de inflamaciones locales y es bien sabido que la absorción del compuesto a través de la piel puede tener lugar con el resultado de una acción indeseable sobre todo el organismo, y por tanto con tales compuestos puede ser de gran importancia la relación antes citada.

10

15

En la prosecución ulterior de las investigaciones de los autores de la invención, se han preparado dos compuestos dentro de la clase descrita en dicha previa solicitud de Patente de los mismos inventores, habiéndose encontrado que dichos compuestos poseen propiedades particularmente valiosas.

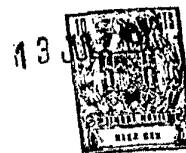
20

Así, se ha encontrado la  $9\alpha,21$ -difluoro- $11\beta$ -hidroxi- $16\beta$ -metileno- $17\beta$ -propioniloxipregna- $1,4$ -dieno- $3,20$ -diona, y se ha encontrado que este compuesto posee una actividad anti-inflamatoria en la aplicación tópica de un orden extraordinariamente alto, y realmente una actividad tan alta como la de cualquiera de los muchos este-

25

30

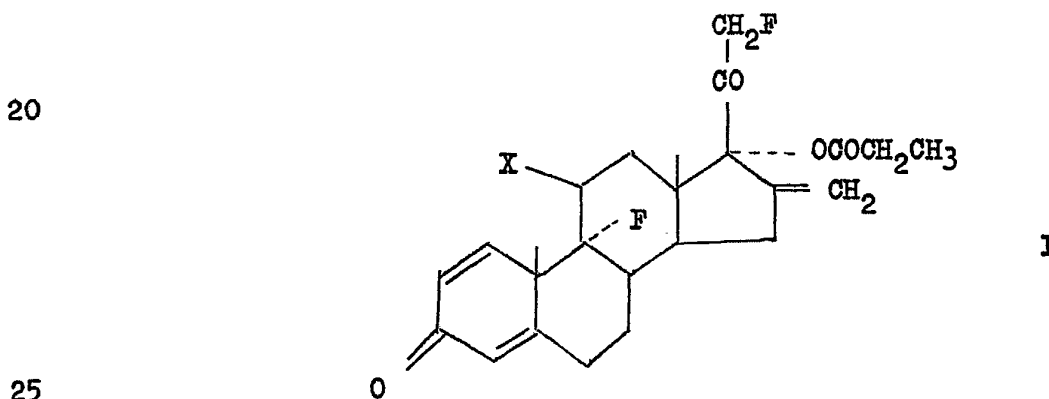
380698



roides anti-inflamatorios de la serie del pregnano que se han ensayado hasta ahora. La actividad glucocorticoide de este compuesto, evaluada por su acción timolítica en el ratón es comparativamente baja, con el resultado de que su relación de actividad tópica anti-inflamatoria a la actividad sobre el resto del organismo es particularmente favorable.

Se ha preparado también el análogo 11-oxo del nuevo compuesto arriba mencionado, a saber -9 $\alpha$ ,21-difluoro-16-metilen-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,11,20-triona. Se ha encontrado que este compuesto posee también una alta actividad anti-inflamatoria tópica y una relación muy favorable de actividad anti-inflamatoria tópica a actividad glucocorticoide.

De acuerdo con una característica de la presente invención, por consiguiente, se proporcionan compuestos de fórmula



(en la que X representa un grupo hidroxilo en la configuración  $\beta$  o un grupo ceto).

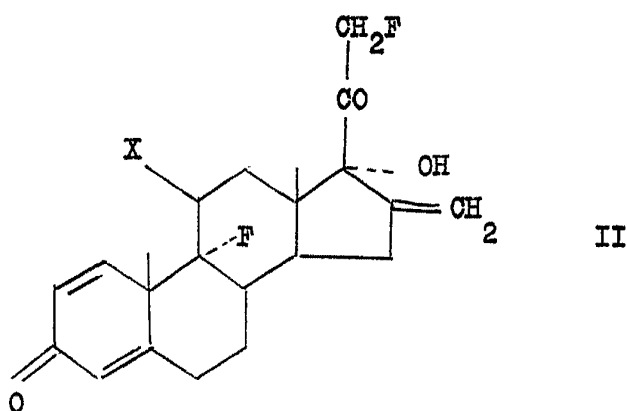
Los nuevos compuestos a que se hace referencia



arriba pueden prepararse por los métodos descritos en dicha solicitud de patente de los mismos inventores, asimismo pendiente.

Así, pues, de acuerdo con una característica ulterior de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I (como se ha definido anteriormente en esta memoria), en el cual un compuesto de fórmula

10



15

se acila para introducir el radical propionilo en el grupo 17-hidroxi.

20

La acilación puede llevarse a cabo tratando el compuesto 17-hidroxi original con el anhídrido de ácido o cloruro de ácido apropiado, si se desea en presencia de un disolvente no-hidroxiático y en presencia de un catalizador fuertemente ácido. El disolvente no-hidroxiático puede ser, por ejemplo, cloroformo, cloruro de metileno o benceno, y el catalizador fuertemente ácido puede ser, por ejemplo, ácido perclórico, ácido tolueno-*p*-sulfónico o una resina intercambiadora de catión fuertemente ácida, por ejemplo, Amberlite IR 120. Las

25

30

380698



condiciones óptimas de reacción, particularmente de concentración de ácido y tiempo de reacción, deben determinarse por experimentos piloto utilizando cromatografía de capa delgada.

5                   En un método ulterior de acilación, el compuesto 17 $\alpha$ -hidroxi-original puede hacerse reaccionar con el ácido alifático apropiado en presencia de anhídrido trifluoroacético.

10                   El compuesto de la fórmula I en el que X es un grupo ceto puede prepararse, por ejemplo, por acilación del compuesto de fórmula II en el que X es un grupo ceto. El compuesto 11-ceto puede prepararse, por ejemplo, por oxidación del correspondiente compuesto 11 $\beta$ -hidroxi, convenientemente con ácido crómico, convenientemente  
15                   también en un disolvente inerte, por ejemplo, acetona acuosa, preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico, y acilando subsiguientemente la posición 17- como se ha descrito arriba. Alternativamente, el compuesto de fórmula I en el que X es un grupo hidroxí puede prepararse  
20                   y oxidarse a continuación.

                  De acuerdo con todavía otra característica -- de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas para uso en terapéutica anti-inflamatoria, que --  
25                   comprenden al menos un compuesto esteroide de fórmula I (como se ha definido anteriormente en esta memoria) -- junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticos. Tales composiciones pueden encontrarse en forma --  
                  adaptadas para la administración tópica o interna.

30                   El esteroide activo puede formularse en una preparación adecuada para administración tópica con ayu-



da de un vehículo tóxico para la misma. Ejemplos de diversos tipos de preparación para administración tóxica -- incluyen unguentos, lociones, cremas, polvos, gotas (por ejemplo, gotas oftálmicas o para los oídos), pulveriza--  
5 ciones ( por ejemplo, para la nariz o la garganta), supositorios, enemas de retención, tabletas o pastillas -- masticables o para chupar (por ejemplo, para el tratamiento de la úlcera aftosa) y aerosoles. Los unguentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base --  
10 acuosa o aceitosa con adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Tal base puede, por consiguiente incluir por ejemplo agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino. Los agentes espesantes que --  
15 pueden utilizarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárfilico, polietilenglicoles, grasa de lana, lanolina hidrogenada y cera de abejas.

Las lociones pueden formularse con una base --  
20 acuosa o aceitosa y en general incluirán también uno o más de los siguientes agentes, a saber, emulsificantes, dispersantes, suspendedores, espesantes, colorantes y -- perfumes.

Los polvos pueden prepararse con ayuda de cual  
25 quier base de polvos adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa, comprendiendo también uno o más agentes dispersantes, agentes suspendedores o agentes solubilizantes, etc.

30 Las composiciones para pulverizaciones pueden

380698



formularse, por ejemplo, como aerosoles, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

5 La proporción de esteroide activo en las composiciones tópicas de acuerdo con la invención depende -- del tipo preciso de formulaciones a preparar, pero generalmente estará comprendida dentro del campo que va desde 0,0001% hasta 5% en peso. Generalmente, sin embargo, para la mayoría de los tipos de preparación ventajosa-  
10 mente la proporción utilizada está dentro del margen de desde 0,001 a 0,5 % y preferiblemente desde 0,01 a -- 0,25%.

15 Las preparaciones tópicas pueden administrarse en una o más aplicaciones por día a la zona afectada; -- en las zonas de la piel pueden utilizarse a menudo con -- ventaja curas oclusivas.

20 Para administración interna, los nuevos compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse , por ejemplo, para administración oral, parenteral o -- rectal. Para administración oral, pueden utilizarse -- jarabes, elixires, polvos y gránulos que se pueden formular de manera convencional. No obstante, se prefieren las formas de dosificación unitarias, como se describe -- abajo.

25 Para administración parenteral, los compuestos pueden presentarse en vehículos estériles acuosos o aceitosos, incluyendo los vehículos aceitosos adecuados aceite de cacahuete, aceite de oliva, etc.

30 Formas preferidas de preparación para administración interna son las formas de dosificación unitaria



rias, esto es, presentaciones en forma unitaria en las -  
que cada unidad contiene una dosis deseada del esteroi--  
de activo. Tales formas de dosificación unitarias pue--  
den contener de 0,05 a 2,0 mg, preferiblemente de 0,25 -  
5 a 1,0 mg del esteroide activo. Para administración - -  
oral, las formas de dosificación unitaria adecuada in- -  
cluyen tabletas, tabletas recubiertas y cápsulas. Para  
administración parenteral, las formas de dosificación --  
unitaria incluyen ampollas o viales herméticamente ce- -  
10 rrados, cada uno de los cuales contiene una dosis desea-  
da del esteroide. Los supositorios, que pueden preparar  
se por ejemplo con bases comerciales convencionales pa--  
ra supositorios, proporcionan una forma de dosis unita--  
ria para la administración rectal. Puede utilizarse - -  
15 también la incorporación en tabletas o pastillas estéri-  
les, por ejemplo, en los casos en que se desea una ab- -  
sorción lenta por todo el organismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención - -  
se puede dar en general por administración interna en --  
20 casos en que esté indicada la terapéutica adreno-corti--  
cal en todo el organismo.

En términos generales, las preparaciones para  
administración interna pueden contener desde 0,01 a 5,0  
% de ingrediente activo dependiendo del tipo de prepara-  
25 ción de que se trate. La dosis diaria puede variar - -  
desde 0,05 a 10,0 mg, dependiendo de la condición que --  
se esté tratando y de la duración de tratamiento desea--  
da.

Las composiciones de acuerdo con la invención  
30 pueden incluir también uno o más agentes de conservación

380698

13



o bacteriostáticos, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, clorocresol o cloruros de benzalconio. Las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener también otros ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, particularmente antibióticos, tales como la neomicina.

Para la mejor comprensión de la invención, se dan los siguientes ejemplos, únicamente como ilustraciones.

Ejemplo I

9 $\alpha$ ,21-Difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16-metilen-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se agitó 9 $\alpha$ ,21-difluoro-11 $\beta$ ,17-dihidroxi-16-metilenpregna-1,4-dieno-3,20-diona (1,0 g) suspendida en ácido propiónico (10 ml) y anhídrido trifluoroacético (2 ml), calentándose a 80° durante 21,5 horas. Se añadió luego más anhídrido trifluoroacético (2 ml) y se continuó la reacción durante 2 horas más. Se trató la mezcla con agua (150 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml); los extractos se lavaron con bicarbonato sódico saturado (6 x 100 ml), y con agua (3 x 100 ml); se secaron (sulfato magnésico) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se mezcló íntimamente con gasolina para dar un sólido de color pardo claro que se purificó por cromatografía preparati-



va en capa delgada y cristalización en etanol para dar agujas incoloras del compuesto del título, punto de fusión 240-243° (Kofler)  $[\alpha]_D^{25} - 94^\circ$  (c 0,93, sulfóxido de dimetilo),  $\lambda_{\text{máx}}$  (en etanol) 239 nm ( $\epsilon$  16.100). (Encontrado: C, 67,05; H, 6,8; F, 8,4.  $C_{25}H_{30}F_2O_5$  requiere C, 66,9; H, 6,7; F, 8,5%).

### Ejemplo 2

10

### 9 $\alpha$ ,21-Difluoro-16-metilen-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,11,20-triona

15

20

25

30

Se agitó a la temperatura ambiente 9 $\alpha$ ,21-difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16-metilen-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (284 mg) en acetona (15 ml), y se trató con reactivo de Jones 4 N (0,319 ml, 2,0 eq. mol.) gota a gota durante 80 minutos. La mezcla de reacción se vertió en éter (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 15 ml), se secó (sulfato magnésico) y se eliminó el material volátil a presión reducida para dar una espuma incolora (279 mg, 98%). Dos recristalizaciones en metanol dieron la 11-cetona del título en forma de cristales incoloros, p.f. 177-178° (Kofler),  $[\alpha]_D^{25} - 55^\circ$  (c, 1,07, sulfóxido de dimetilo),  $\lambda_{\text{máx}}$  (en etanol) 236 nm ( $\epsilon$  15.850). (Encontrado: C, 67,1; H, 6,4; F, 8,7.  $C_{25}H_{28}F_2O_5$  requiere C, 67,25; H, 6,3; F, 8,5%).

380698



(El reactivo de Jones 4N utilizado en este --  
Ejemplo se preparó disolviendo 66,7 g de trióxido de --  
cromo en un poco de agua y añadiendo 53,3 ml de ácido --  
sulfúrico concentrado. La mezcla se llevó luego a un --  
volumen de 250 ml con agua).

5

Los ejemplos siguientes (a) a (m) ilustran --  
formulaciones tópicas preparadas de acuerdo con la in--  
vención. En estos Ejemplos, el ingrediente activo pue--  
de ser cualquiera de los esteroides activos descritos --  
anteriormente en esta memoria.

10

Los ejemplos siguientes (a) a (d) ilustran la  
preparación de ungüentos.

Ejemplo (a)

15

Ingrediente activo	0,1% peso/peso
Parafina líquida B.P.	10,0% peso/peso
Parafina blanda blanca, hasta tener	100 partes en peso

20

Se muele en molino de bolas el esteroide con --  
un poco de la parafina líquida hasta que el tamaño de --  
partícula se ha reducido de tal manera que el 95% es in--  
ferior a  $5 \mu$  . Se diluye la pasta y se lava al inte--  
rior del molino con la parafina líquida restante, se --  
mezcla y se añade la suspensión a la parafina blanda --  
blanca fundida a 50° C. Se agita hasta que se enfría --  
la mezcla para dar un ungüento homogéneo.

25

30

Ejemplo (b)

	Ingrediente activo	0,25% peso/peso
5	Estearato de aluminio	3,2 % peso/peso
	Parafina líquida B.P., hasta	100 partes

10 Se dispersa el estearato de aluminio en la parafina líquida agitando turbulenta y se calienta la suspensión con agitación continua, con un ritmo de aumento de la temperatura de 2° C por minuto hasta que se alcanzan los 90° C. Se mantiene la temperatura a 90-95° C durante 30 minutos hasta que la solución es completa -

15 y se forma un gel. Se enfría rápidamente, preferiblemente mediante el uso de serpentines de refrigeración o - - anillos refrigerantes concéntricos para producir un gel sólido transparente. Se muele el ingrediente - -

20 para producir partículas microfinas de las cuales no - - menos del 90 % del número total son inferiores a 5  $\mu$  . - - Se mezcla íntimamente con una pequeña porción del gel - - y se incorpora el gel restante para dar una mezcla homogénea.

25

Ejemplo (c)

	Ingrediente activo	0,1% peso/peso
	Grasa de lana	12,0% peso/peso
30	Alcohol cetoestearílico B.P.C.	20,0% peso/peso

380698



Parafina líquida B.P. 25,0% peso/peso  
Parafina blanda blanca, hasta 100 partes peso/  
peso

5 Se muele en molina de bolas el esteroide con -  
una pequeña cantidad de la parafina líquida como en el -  
Ejemplo (a) y se añade la pasta resultante, diluída - -  
con la parafina líquida remanente, a una mezcla de alco-  
hol ceto estearílico, grasa de lana y parafina blanda --  
blanca, fundida homogéneamente por calentamiento suave.-  
10 Se agita hasta que se enfría para dar una mezcla homogé-  
nea.

Ejemplo (d)

15 Ingrediente activo 0,05% peso/peso  
Lanolina hidrogenada, por ejemplo,  
Lanocerina, vendida por Croda Ltd.,  
de Londres, W.C. 2, Inglaterra 20,0% peso/peso  
20 Parafina líquida B.P. 15,0% peso/peso  
Parafina blanda blanca, hasta 100 partes/peso/  
peso

25 Se muele en molino de bolas el esteroide con -  
parafina líquida como en el Ejemplo (a), y se añade la -  
pasta resultante, diluída con la parafina líquida rema--  
nente, a la mezcla de lanolina hidrogenada y parafina --  
blanda blanca, fundida homogéneamente por calentamiento  
suave. Se agita hasta que se enfría para dar una mezcla  
30 homogénea.



Los ejemplos (e) y (f) siguientes ilustran la preparación de cremas miscibles con el agua:

5 Ejemplo (e)

	Ingrediente activo	0,1% peso/peso
	Cera de abejas (Blanca)	15,0% peso/peso
	Alcohol cetosteárico B.P.C.	7,0% peso/peso
10	Cetomacrogel 1000 B.P.C.	3,0% peso/peso
	Parafina líquida B.P.	5,0% peso/peso
	Clorocresol	0,1% peso/peso
	Agua destilada, hasta tener	100 partes en peso

15 Se muele en molino de bolas el esteroide con una pequeña cantidad de parafina líquida como se ha descrito en el Ejemplo (a). Se calienta el agua disponible a 100° C, se añade el clorocresol, se agita hasta que se disuelve y se enfría a 65° C. Se funden juntos la cera de abejas, el alcohol cetosteárico y el cetomacrogel y se mantiene a 65° C. Se añade la suspensión del esteroide utilizando la parafina líquida remanente para enjuagar. Se añade la fase aceitosa del esteroide a 60° C a la fase acuosa de clorocresol a 65° C y se agita rápidamente mientras que se enfría la emulsión sobre el punto de gelificación (40-45° C). Se continúa la agitación a baja velocidad, hasta que se solidifica la crema.

20

25

30 Ejemplo (f)

380698



	Ingrediente activo	0,1% peso/peso
	Alcohol cetoestearílico B.P.C.	7,2% peso/peso
	Cetomacrogel 1000 B.P.C.	1,8% peso/peso
	Parafina líquida B.P.	6,0% peso/peso
5	Parafina blanda blanca	15,0% peso/peso
	Clorocresol	0,1% peso/peso
	Agua destilada, hasta tener	100 partes en peso

10 Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo --  
(e), reemplazando la cera de abejas con parafina blanda --  
blanca en la fase aceitosa.

Los ejemplos (g) y (h) siguientes ilustran la --  
preparación de lociones:

15

Ejemplo (g)

	Ingrediente activo	0,25% peso/vol.
	Cera Lanbritol <sup>®</sup>	0,93% peso/vol.
20	Monoestearato de dietilenglicol	0,65% peso/vol.
	Alcohol cetoestearílico B.P.C.	0,65% peso/vol.
	Parafina líquida B.P.	1,95% peso/vol.
	Glicerina	5,0 % peso/vol.
	Alcohol isopropílico	6,5 % vol./vol.
25	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,15% peso/vol.
	Agua destilada, hasta tener	100 volúmenes

<sup>®</sup> La cera Lanbritol es una cera no-iónica pa--  
ra estabilización de emulsiones, constituida por una mez-  
cla de alcoholes grasos con poli(etilenglicol éteres) --

30



de alcoholes grasos vendida por Ronsheim Moore, de Lon- -  
drés, W.C. 1, Inglaterra.

5 Se muele en molino de bolas el esteroide con --  
la mitad de la glicerina, como en el Ejemplo (a), y se --  
utiliza el alcohol isopropílico para propósitos de dilu--  
ción y lavado.

10 Se funden juntos la cera Lanbritol, el monoest--  
tearato de dietilenglicol, el alcohol cetosteárico y --  
la parafina líquida, y se mantiene a 60° C. Se calienta  
el agua disponible y el resto de la glicerina a 95° C. -  
Se añade el parahidroxibenzoato de metilo y se agita has--  
ta disolución del mismo. Se enfría a 65° C. Se añade --  
la mezcla aceitosa a 60° C a la fase acuosa a 65° C y se  
15 deja enfriar mientras que se agita rápidamente hasta que  
gelifica la emulsión a 40-45° C, después de lo cual se -  
agita lentamente. Se añade la suspensión de esteroide --  
bien mezclada lentamente a la base de loción y se agita -  
para obtener una mezcla homogénea.

20

Ejemplo (h)

	Ingrediente activo	0,05% peso/vol.
	Tween 80 (poli(mono-oleato de oxi- etilensorbitán))	0,01% peso/vol.
25	Carbopol 934 (polímeros de carboxi- -vinilo)	0,3% peso/vol.
	Dietanolamina	0,5% peso/vol. ( aprox.)
30	Agua destilada, hasta tener	100 volúmenes

380698

13 JUL



5 Se muele en molino de bolas el esteroide con una pequeña cantidad de agua y el Tween 80 como en el -- Ejemplo (a). Se dispersa el Carbopol 934 en el agua disponible por agitación turbulenta. Se añade lentamente - la dietanolamina con agitación hasta que la mezcla espesada clara tiene un pH de 7,0. Se incorpora la papilla de esteroide en la base de loción y se mezcla bien.

10 Ejemplo (i)

Loción de Pulverización de Tipo Aerosol

15	Ingrediente activo (microfino)	2,5 mg
	Aceite de nuez de coco fracciona-	
	do, hasta	1,20 g
	Diclorodifluorometano	16,32 g
	Triclorofluorometano	24,48 g

20 Se seca el esteroide durante una noche a 60° C a vacío y sobre pentóxido de fósforo. Se muele en molino de bolas el polvo seco durante al menos 4 horas con -- una pequeña cantidad del aceite filtrado y seco. Se enjuaga el molino con más cantidad de aceite filtrado y se

25 co y se hace pasar la suspensión por un tamiz de 44 micras de abertura. Se ensaya la suspensión y se diluye -- con más aceite filtrado y seco hasta alcanzar la concentración requerida. Se introduce la suspensión en el recipiente de presión con los propelentes de una manera --

30 convencional.

Ejemplo (j)Pastillas para la Ulcera Aftosa

5	Ingrediente activo (microfino)	0,25 mg
	Lactosa	69,90 mg
	Goma arábica	3,00 mg
	Estearato de magnesio	0,75 mg
10	Se hace pasar el esteroide, la lactosa y la goma arábica, separadamente, por un tamiz de 250 micras -- de abertura. Se mezclan los polvos y se granulan con --- 50 % de etanol en agua. Se hace pasar la masa a través -- de un tamiz de 1410 micras de abertura y se secan los grá-	
15	nulos a 50° C. Se pasan los gránulos secos por un ta-- miz de 841 micras de abertura y se incorpora a la mezcla el estearato de magnesio, previamente pasado por un ta-- miz de 149 micras de abertura. Se comprime de un modo -- convencional con troqueles de 5,55 mm de diámetro, para --	
20	dar una pastilla que se disolverá lentamente en la boca.	

Ejemplo (k)

25	<u>Enema de Retención</u>	
	Ingrediente activo (microfino)	0,0005% peso/vol.
	Twween 80	0,05% peso/vol.
	Etanol	0,015% vol./vol.
30	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,08% peso/vol

380698



p-Hidroxibenzoato de propilo	0,02% peso/vol
Agua destilada, hasta tener	100 volúmenes

5                    Se calienta el agua disponible a 95° C, se añaden los p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo y se agita para disolver. Se enfría el vehículo a la temperatura ambiente. Se dispersa el esteroide en el etanol y se añade al Tween 80; se calienta suavemente la mezcla a 50° C y se agita hasta que se disuelve el esteroide. Se  
10                    añade la solución del esteroide al vehículo, agitando -- enérgicamente para evitar la precipitación, y se lleva -- a volumen con agua si se requiere. Se distribuye el enema en bolsas de plástico, por ejemplo, bolsas de poli(- - cloruro de vinilo) para auto-administración o en otros en  
15                    vases adecuados para su empleo.

Ejemplo (1)

20                    Gotas Oftálmicas

Ingrediente activo	0,025% peso/vol
Tween 80	2,5%    peso/vol
Etanol	0,75%  vol/vol
25                Cloruro de benzalconio	0,02%  peso/vol
Fenil-etanol	0,25%  vol/vol
Cloruro sódico	0,60%  peso/vol
Agua para inyecciones, hasta	100 volúmenes

30                    Se disuelven el cloruro sódico, el cloruro de -



benzalconio y el fenil-etanol en el agua para inyecciones. Se suspende el esteroide en el alcohol y se añade al Tween 80. Se calienta suavemente la mezcla a 50° C y se agita hasta disolución. Se añade la solución del esteroide al vehículo para gotas oftálmicas con agitación rápida hasta obtener una solución transparente. Se esteriliza la masa por filtración a través de un filtro de vidrio sinterizado y se distribuye en pequeños envases esterilizados para gotas oftálmicas, de vidrio neutro y bien llenos.

Ejemplo (m)

Gotas nasales

15	Ingrediente activo	0,005% peso/vol
	Tween 80	0,05% peso/vol
	Alcohol 95%	0,15% vol/vol
20	Metil parabén (p-hidroxibenzoato de metilo)	0,04% peso/vol
	Propil parabén (p-hidroxibenzoato de metilo)	0,02% peso/vol
	Cloruro sódico	0,70% peso/vol
25	Agua destilada, hasta	100 volúmenes

Se disuelven el cloruro sódico y los parabenes en el agua destilada calentada a 95° C, y se deja que se enfrie la solución. Se dispersa el esteroide en el alcohol y se añade al Tween 80. Se calienta suavemente --

380698



5 la mezcla a 50° C y se agita hasta que se produce la disolución del esteroide. Se añade la solución del esteroide al vehículo con agitación rápida para obtener una solución transparente: Se filtra la solución hasta dejarla exenta de partículas sólidas a través de un filtro de vidrio sinterizado y se distribuye en pequeños envases bien llenos.

10 Los Ejemplos (n) y (o) siguientes ilustran formulaciones para administración interna de acuerdo con la invención. En ambos Ejemplos, el ingrediente activo utilizado puede ser cualquiera de los esteroides activos descritos anteriormente en esta memoria.

15 Ejemplo (n)

(Tableta para Uso Oral)

20	Ingrediente activo	0,5 mg
	Lactosa	175,5 mg
	Almidón de maíz (desechado)	20,0 mg
	Gelatina	2,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg

25 

---

Peso total.. 200,0 mg

30 Una suspensión de 300 mg del ingrediente activo en 2 ml de agua que contenía 0,1% de Tween 80 se movió durante 16 horas en un tarrito de nylon de 10 ml de capacidad lleno aproximadamente en sus tres cuartas par-



tes con bolas de esteatita, hasta que el 90 % del número total de las partículas tenían un diámetro menor de 10 micras. El almidón de maíz y la lactosa se mezclaron -- y se pasaron por un tamiz de 250 micras de abertura, --  
5 granulándose con una solución de gelatina al 10 %, que -- contenía la suspensión del ingrediente activo y los lavados del tarrito de nylon, por paso a través de un tamiz de 1000 micras de abertura. Los gránulos se secaron a 40° C durante la noche, se pasaron a través de un  
10 tamiz de 841 micras de abertura y se mezclaron con estearato de magnesio, convirtiéndose seguidamente en tabletas utilizando una máquina de fabricación de tabletas que tenía un troquel biselado aplastado de 3,96 mm.

15

### Ejemplo (o)

#### Inyección Intra-Articular

20 a) Preparación de ingrediente activo en partículas pequeñas.

25 Se disolvieron 2,8 g de Tween 80 en 130 ml de dimetilacetamida (DMA). Se disolvieron luego 12 g del ingrediente activo en 130 ml de esta solución y la solución resultante se filtró sucesivamente a través de -- dos filtros de vidrio sinterizado secos (Número 3 y Número 4).

30 Se añadió luego la solución de ingrediente activo, en condiciones asépticas y en chorro fino, a una --

380698



5 solución acuosa estéril agitada de alcohol bencílico --  
(10 g de 1 litro de agua) a lo largo de un período de --  
diez minutos. Se dejó en reposo la preparación durante  
al menos tres horas y los cristales resultantes se reco-  
gieron por filtración o centrifugación. Se lavó la pre-  
paración con alcohol bencílico acuoso (10 g en 1 litro --  
de agua) y la torta húmeda se transfirió a un recipien-  
te herméticamente cerrado. El 90 % del número total --  
de las partículas tenían un diámetro menor de 10 micras,  
10 y ninguna de ellas tenía más de 50 micras de diámetro.

b) Producción de una Preparación Inyectable

Composición:

15		<u>% en peso/volumen</u>
	Ingrediente en partículas finas	
	preparado como en a)	0,50
	Hidroxietilcelulosa	0,40
20	Alcohol bencílico	1,00
	Citrato sódico	0,30
	Sal sódica de AEDT*	0,01
	Cloruro sódico	0,44
25	Acido cítrico	cant. sufic.
	Agua para inyecciones, hasta	100,0

Valor de pH, 4,80 a 5,50

\* AEDT es el ácido etilendiamintetraacético.

30



1. Vehículo.

5                   Se disolvió la hidroxietilcelulosa en 17,5 li-  
tros de agua para inyecciones utilizando un agitador tur-  
bulento de alta velocidad. Se añadió el alcohol benci-  
lico, con agitación. El cloruro sódico, el citrato só-  
dico y la sal sódica de AEDT se disolvieron en 1 litro -  
10 de agua y se añadieron a la masa principal del vehículo  
con agitación. El valor del pH de la masa principal del  
vehículo se ajustó a 4,80 - 5,50 con una solución de áci-  
do cítrico. Se ajustó luego el volumen a 19,3 litros y  
se clarificó el vehículo por filtración a través de ny--  
10 lon. Finalmente, se esterilizó el vehículo por trata-  
miento en autoclave.

2.- Una torta húmeda estéril de ingrediente activo, --  
en partículas pequeñas preparado como en a), que conte-  
20 nía, 100 g del ingrediente activo, se añadió con agita-  
ción y en condiciones asépticas a 19 litros del vehícu-  
lo, y se llevó el volumen a 20 litros. La suspensión -  
resultante se hizo pasar a través de un tamiz de 149 - -  
micras de abertura y se guardó en un envase hermética---  
25 mente cerrado. Se prepararon unidades de dosificación -  
para inyección llenando asépticamente ampollas o viales  
de vidrio neutro cerrados por un tapón de látex puro.

30                   Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en Gran Bretaña, el 12 de junio de 1.969, bajo el número  
29866/69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del -  
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

380698



- REIVINDICACIONES -

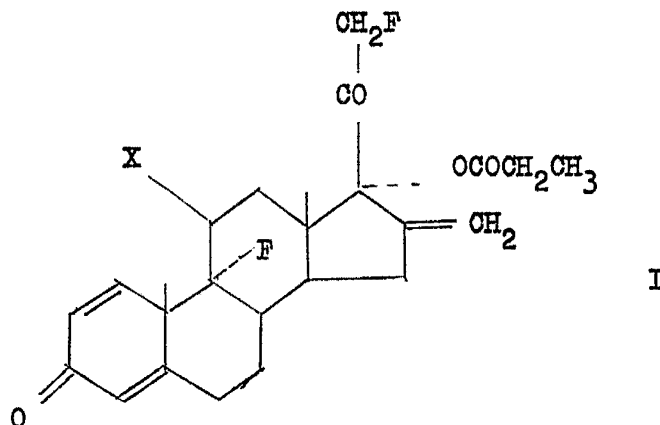
5

Los puntos de invención, propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición, en España, son los siguientes:

10

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 362.679, solicitada el 18 de enero de 1.969, por "Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides anti-inflamatorios de la serie del pregnano", de la fórmula general

15



25

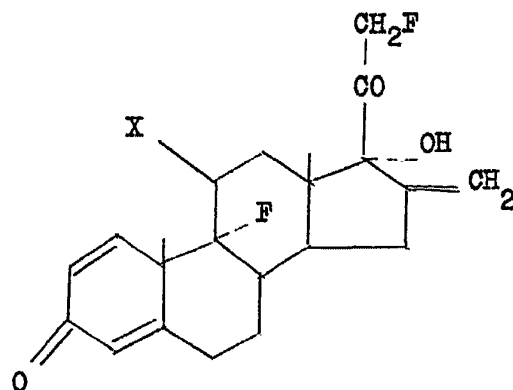
en la que X representa un grupo hidroxilo en la configuración beta o un grupo ceto), caracterizadas porque se acla un compuesto de la fórmula

30

8-7-70



5



II

10

para introducir el radical propionilo en el grupo 17-hidroxilo.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la acilación se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con ácido propiónico - en presencia de anhídrido trifluoroacético.

15

3.- Mejoras según la reivindicación 1 ó la 2, caracterizados porque es producido el compuesto de fórmula I (en la que X representa un grupo hidroxilo en la configuración  $\beta$ ), oxidándose subsiguientemente el grupo 11 $\beta$ -hidroxilo del compuesto resultante para producir el compuesto correspondiente de fórmula I (en la que X representa un grupo ceto).

20

4.- Mejoras según la reivindicación 1 ó la 2, caracterizadas porque el compuesto de fórmula II (en la que X representa un grupo ceto) se prepara por oxidación del grupo 11 $\beta$ -hidroxilo del compuesto correspondiente de fórmula II (en la que X representa un grupo hidroxilo en la configuración  $\beta$ ).

25

5.- Mejoras según la reivindicación 3 y la 4, caracterizadas porque la oxidación del grupo 11 $\beta$ -hidroxilo se efectúa utilizando ácido crómico.

~~8-7-70~~  
8-7-70

380698



6.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 362.679, "solicitada el 18 de enero de 1.969, por: "Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides anti-inflamatorios de la serie del preg nano

5

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

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

10

Madrid, 13 JUL. 1970

P.A.

8-7-70

SOC.