

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	429.338	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		17.8.74.	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
389.302	17 de agosto de 1.973	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J //A61K	

70 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDE 21-ACETATO DE 16 α , 17 α -CICLOPENTILIDENDIOXI - 3,20-DIONA.

71 SOLICITANTE (S)
AMERICAN CYANAMID COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
Walter Shultz., George Madison Sieger., Charles Krieger

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

429338

PATENTE DE INVENCION

Case nº 25.112.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ESTEROIDE 21-ACETATO DE 16 α , 17 α -CICLOPENTILIDENDIOXI-3,20-DIONA.

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

Es bien conocido el hecho de que esteroides pueden utilizarse tópicamente para aliviar inflamación y su uso en este sentido ha encontrado diversos grados de éxito. La necesidad ha existido de un esteroide tópicamente útil
5 más potente. De acuerdo con la presente invención se ha

hallado que 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como el componente activo en una composición tópica es un agente anti-inflamatorio muy efectivo. Este compuesto es más efectivo que muchos esteroides utilizados anteriormente como agentes anti-inflamatorios tópicos por medio del ensayo de vaso-constricción.

El componente activo de la presente composición, 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se prepara tratando una suspensión de 9 α -flúor-11 β , 16 α , 17,21-tetrahidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (triamcinolona, un producto comercialmente asequible) con ácido perclórico y ciclopentanona. La suspensión se agita hasta completarse la solución y luego se almacena en un ambiente frío. Se recoge el producto 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, con lava con n-hexano y se seca al aire.

El producto precedente se trata con piridina y anhídrido acético, se agita durante aproximadamente 2 1/2 horas y luego se vierte en una mezcla de hielo y agua. El acetato esteroide se recoge por filtración y se seca al aire.

El 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona puede incorporarse en una variedad de formulaciones farmacéuticas convencionales proporcionando preparaciones tópicas a concentraciones de, por ejemplo, 0,01 a 0,5 % de unturas, lociones o cremas tópicas.

Las composiciones que contienen el componente activo de la presente invención pueden ser cualquiera de las pre-

paraciones tópicas farmacéuticas comunes tales como soluciones, suspensiones, lociones, unturas, cremas, ungüentos, rocíos, polvos, espumas, etc. Excipientes utilizados en tales preparaciones pueden incluir reguladores del pH tales como fosfato, citrato o tartrato, agentes tensioactivos tales como monooleato de polioxietileno (20) sorbitan (polisorbato 80) que es una mezcla compleja de polioxietilénóteres de ésteres oléicos parciales mezclados de anhídridos de sorbitol y polímero de formaldehído octilfenol terciario oxidado, que es un agente reductor de la tensión superficial. Pueden utilizarse preservativos tales como metil y propilparabenos, que son los metil y propilésteres de ácido p-hidroxibenzoico, sorbato de potasio, alcohol bencílico y similares. Aceites, ceras, grasas, etc son útiles como emulgentes y unturas o bases de emulsión tales como petróleo, grasa de lana (lanolina anhidra), esqualane, espermaceti y similares también pueden ser útiles. Pueden hallarse útiles estabilizantes tales como talco, arcilla, coloides vegetales, carboximetilcelulosa, carboxipolimetileno, y similares; y perfumes o fragancias tales como lavanda, limón, gardenia, etc. Estas preparaciones pueden envasarse en recipientes bajo presión y agregarse a propulsores apropiados tales como triclorofluorometano, diclorodifluorometano, ó 1,2-dicloro-1,1,2,2-tetrafluoretano que son comúnmente utilizados.

El compuesto 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se ensayó en comparación con una variedad de otros esteroides que tienen una conocida actividad anti-inflamatoria tópica de acuerdo con un método que mide la vasoconstric

ción. Este ensayo se describe en las siguientes publicaciones: (1) "Bioassay System for Formulations of Topically Applied Glucocorticosteroids", R. B. Stoughton, Archives of Dermatology, 106 825-827 (1972); (2) "Topical Activities of Betamethasone Esters in Man", A. W. McKenzie y R. M. Atkinson, Archives of Dermatology, 89, 741-746 (1964); (3) "Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids", A. W. McKenzie y R. B. Stoughton, Archives of Dermatology, 86 608-610 (1962); (4) "Percutaneous Absorption of Steroids", A. W. McKenzie, Archives of Dermatology 86, 611-614 (1962).

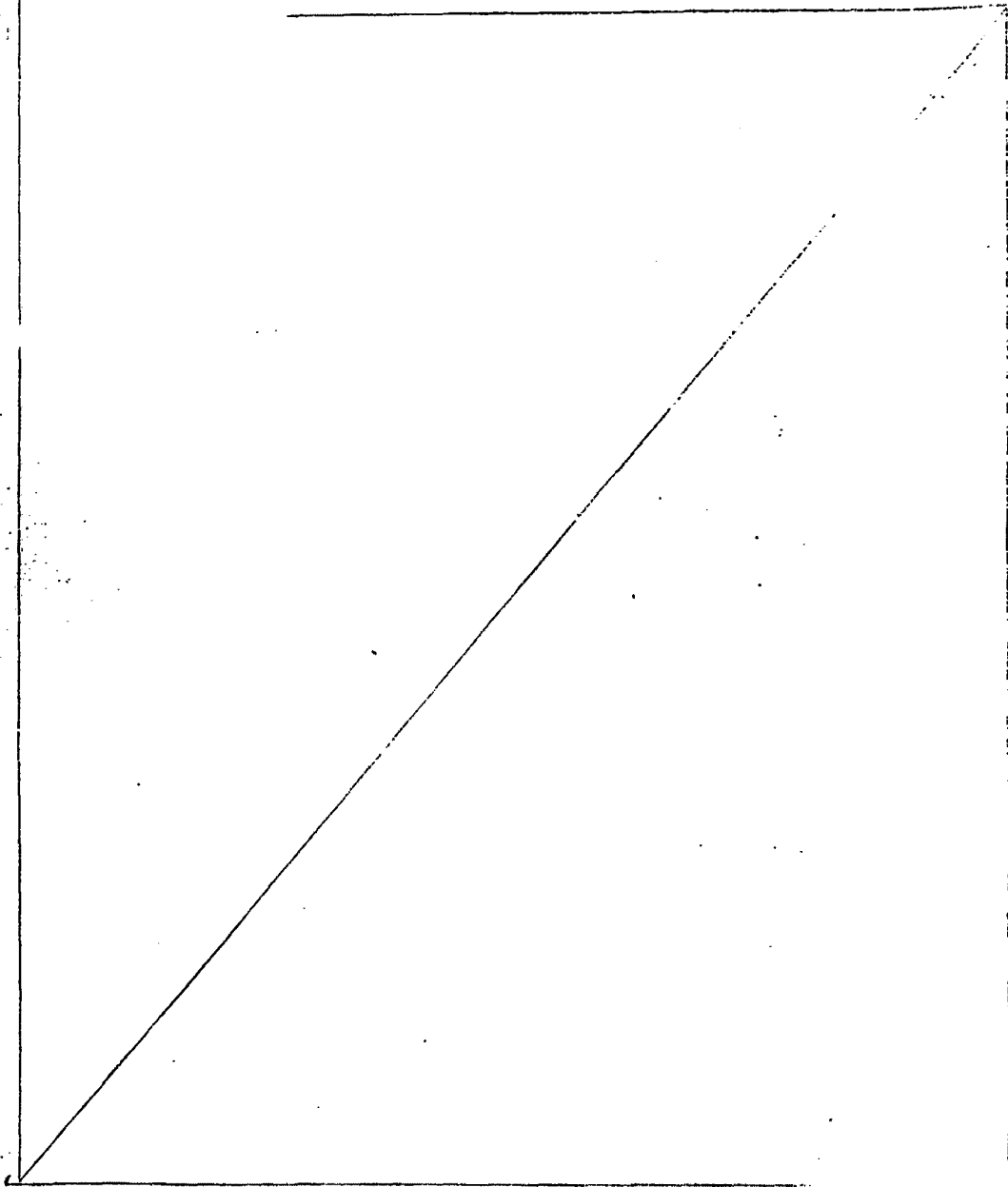
Los diversos compuestos se prepararon para ensayo formulando cada uno a tres concentraciones diferentes de 0,005 %, 0,025% y 0,125% en un vehículo para untura que consiste en 10% de polietilenglicol 400 con petrolato. Estas formulaciones se aplicaron en la piel del antebrazo a una dosis de 10 mg en un área de 2,0 a 2,5 cm de diámetro. Se utilizaron personas con piel normal. Dos esteroides (cada uno a las tres concentraciones precedentes, más un vehículo medicinal inerte) se evaluaron en un panel de 10 sujetos, utilizando cuatro sitios en cada antebrazo abdominal. Los sitios se eligieron al azar y se incluyó siempre un control en blanco en cada brazo. Los sitios del antebrazo abdominal luego fueron protegidos mediante un resguardo plástico elevado que permitió que la dosis permaneciese en su lugar y prevaleciese condiciones ambientales.

Los sitios se lavaron totalmente 20 horas después de la aplicación y se tomaron dos juegos de lecturas, una en la mañana y la segunda en la tarde. Se determinó el blanqueamiento (vasoconstricción) en una base graduada: 0 = ningún blanqueamiento; + = un blanqueo apenas detectable;

++ = definido pero no máximo; +++ = blanqueamiento máximo marcado. Este sistema permite 30 lecturas para cada esteroide en comparación directa con otro bajo las mismas condiciones, en los mismos sujetos, en el mismo momento.

5

Los resultados aparecen en la siguiente tabla, en donde el número de signos + para cada esteroide para las lecturas de mañana y de tarde han sido totalizadas.



C o m p u e s t o	Signos + totales
21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendi- oxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregna- dien-3,20-diona	103
16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor- 11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	61
21-acetato de 9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadien- 3,20-diona	65
16 α , 17 α -(1-etilpropilidendioxi)-9 α -flúor- 11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	60
21-acetato de 2 α , 9 α -diflúor-11 β , 21-dihi- droxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-progeste- rona	55
21-valerato de 9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-dio- na	62

El compuesto de la presente invención es muy superior a otros esteroides relacionados.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la presente invención y muestran la preparación del compuesto de la presente invención y formulaciones que utilizan el presente compuesto.

Ejemplo 1

Preparación de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona

1 porción de 15 g (38,1 mmol) de 9 α -flúor-11 β , 16 α , 17,21-tetrahidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se coloca en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora magnética y tapón. Se agrega una porción de 200 ml (2,26 moles) de ciclopentanona y 30 gotas de ácido perclórico y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 1/2 horas. Se obtiene una solución de color amarillo pálido. Esta solución se almacena en un ambiente frío durante aproximadamente 1 hora. Se forma un precipitado que se recupera mediante filtración, se lava con n-hexano y se seca al aire proporcionando 3,6 g de producto. El filtrado se concentra bajo presión reducida hasta aproximadamente 25 ml. Se agrega una solución de bicarbonato de sodio hasta que el concentrado está alcalino. Se agrega una porción de 25 ml de cloroformo y luego de mezclar el concentrado se almacena en un ambiente frío durante la noche. Se forma un precipitado que se recoge mediante filtración, se lava con agua hasta que los lavados son neutros con respecto a papel de pH y se seca al aire proporcionando 8,4 g adicionales de producto. El segundo filtra-

do se evapora bajo presión reducida hasta un aceite. Se agregan acetona y carbón vegetal activado, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra en un baño de vapor mientras se agrega n-hexano hasta el punto de cristalización incipiente. La mezcla se deja reposar durante la noche, El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con acetona:n-hexano (1:9) y se seca al aire proporcionando 2,7 g de producto. El rendimiento total para el producto del epígrafe es 14,7 g.

Ejemplo 2

Preparación de 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidenedioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona

Una porción de 11,1 g (24,1 mmol) del producto del ejemplo 1 se coloca en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se agrega una porción de 100 ml de piridina y la mezcla se agita hasta una solución completa. Se agrega gota a gota una porción de 5,5 ml (54,6 mmol) de anhídrido acético y la mezcla se agita durante 2 1/2 horas. Se agrega una porción de 11 ml de metanol y la mezcla se agita una hora adicional. Esta mezcla se concentra bajo presión reducida hasta aproximadamente 10-15 ml y luego se vierte lentamente en una mezcla de hielo, agua y ácido clorhídrico diluido. Esta mezcla se agita y el sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua hasta un pH neutro y se seca al aire proporcionando 11,5 g. Este sólido se absorbe en acetona caliente, se trata con carbón vegetal activado y se filtra mientras está caliente a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra en un baño de

vapor mientras se agrega n-hexano hasta el punto de cristalización incipiente. Esta mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con acetona:n-hexano (1:14) y se seca al aire proporcionando 7,0 g del producto deseado.

Ejemplo 3

Formulaciones de crema tópicas que contienen porcentaje variable de 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona

<u>Ingrediente</u>	<u>Gama porcentual</u> <u>(p/p)</u>
Esteroides	0,01 - 0,5
Monoestearato de glicerilo F.N.	1 - 5
Esqualane*	1 - 5
Polisorbato 60**	1 - 5
Polisorbato 80 F.E.U.***	1 - 5
Espermaceti	5 - 20
Alcohol estearílico F.E.U.	5 - 20
Solución de sorbitol F.E.U.	1 - 10
Preservativos	3 - 5
Agua destilada c.a.	100

* Esqualane = 2,6,10,15,19,23-hexametiltetracosano

** Polisorbato 60 = monoestearato de polioxietilensorbitan

*** Polisorbato 80 = monooleato de polioxietilensorbitan

Los ingredientes se mezclan de manera convencional para preparar una crema tópica farmacéutica proporcionando

una crema blanca que puede contener, por ejemplo, dependiendo del porcentaje seleccionado de los ingredientes, porcentajes de esteroide tales como 0,01, 0,025, 0,1 ó 0,5%.

5 Ejemplo 4

Formulaciones de untura tópicas que contienen porcentaje variable de 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona

	Gama porcentual
<u>Ingrediente</u>	<u>(p/p)</u>
Esteroide	0,01 - 0,5
Polietilenglicol 400 F.E.U.	5 - 20
Petrolato blanco F.E.U.	100

15 Los ingredientes se mezclan de manera convencional proporcionando una untura tópica incolora, que puede proveer, por ejemplo, porcentajes de esteroide tales como 0,01, 0,025, 0,1 ó 0,50%.

Si se desea, puede agregarse un componente antibacteriano tal como neomicina a la formulación en cantidades que varían de 0,1% a 3% (p/p), como el sulfato en una forma micronizada.

25 Ejemplo 5

Formulación de espuma tópica que contiene 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona

	Gama en peso/
<u>Ingrediente</u>	<u>envase</u>
Esteroide	0,5 - 50 mg.

	<u>Ingrediente</u>	Gama en peso/ <u>envase</u>
	Arlace [®] 60*	20 - 50 mg.
	Myrj 59 [®] **	300 - 500 mg.
5	Monoestearato de glicerilo	100 - 300 mg.
	Alcohol cetílico	70 - 100 mg.
	Sorbitol 70%	300 - 400 mg.
	Propilparabeno	3 - 5 mg.
	Metilparabeno	10 - 15 mg.
10	Veegum Neutral [®]	15 - 20 mg.
	Agua destilada	6 - 10 mg.
	Freon [®] 12/114 (40/60) ***	1,3 - 2,0 g.

* Arlace [®] = monoestearato de sorbitan

15 ** Myrj [®] = derivado de polioxietileno de ácidos grasos formadores de grasa

*** Freon [®] = diclorodifluorometano/1,2-dicloro-1,1,2,2,- tetraflúoretano

20 Los ingredientes se mezclan de manera convencional, se llenan en envases y luego se presurizan con Freon.

Ejemplo 6

25 Untura oftálmica que contiene porcentajes diversos de 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona

	<u>Ingrediente</u>	Gama porcentual <u>(p/p)</u>
	Esteroides	0,01 - 0,50
30	Aceite mineral, liviano F.N.	1 - 5

Petrolato blanco F.E.U. c.a. 100

5 Los ingredientes se mezclan de manera convencional proporcionando una preparación oftálmica u ótica blanzuca. Puede agregarse neomicina como la sal de sulfato micronizada si se desea un ingrediente antibacteriano.

Ejemplo 7

10 Formulación de loción tópica que contiene porcentajes variables de 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-9 α -flúor-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona

Ingrediente	Gama porcentual (p/p)
Esteroides	0,01 - 0,5
15 Polawax PD 34 ^(R) *	3 - 5
Volpo 20 ^(R) **	0,5 - 2
Alcohol oleílico	1 - 5
Metilparabeno	0,12 - 0,2
Propilparabeno	0,02 - 0,06
20 Squalane	1 - 5
Sorbato de potasio	0,05 - 0,25
Solución de sorbitol al 70%	5 - 10
Agua destilada c.a.	100

25 * Polawax = Alcoholes grasos superiores y productos de reacción de óxido de etileno

** Volpo 20 = polioxietilenéter de alcohol oleílico

30 Los ingredientes se mezclan de manera convencional para proveer una loción cremosa opaca.

NOTA

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha-
cerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace
constar que el invento corresponde a una solicitud de Pa-
tente presentada en EE.UU. de A. con el número 389.302 de
10 17 de agosto de 1973, acogiéndose por lo tanto a los bene-
ficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,
siendo lo que constituye la esencia del referido invento
y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años
en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL
15 ESTEROIDE 21-ACETATO DE 16 α , 17 α -CICLOPENTILIDENDIOXI-
3,20-DIONA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación del esteroide
21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-3,20-diona,
caracterizado porque comprende hacer reaccionar 9 α -flúor-
20 11 β , 16 β , 17, 21-tetrahidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona
con ácido perclórico y ciclopentano, tratar el producto de
reacción con piridina y anhídrido acético, y recuperar el
producto deseado.

2.- Procedimiento para la preparación del esteroide
25 21-acetato de 16 α , 17 α -ciclopentilidendioxi-3,20-diona,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

30 Madrid 5 JUN. 1976
AMERICAN CYANAMID COMPANY

GOMEZ ACEBS Y MEDET

Dr. D. Fernando L. Góez Fernández