

Empresa Laboratorio Farmacéutico "Mario Muñoz"

## ESTRIOL Y SUS DERIVADOS. COMPORTAMIENTO DE LA TECNOLOGÍA EN EL MUNDO

Bárbara Águila Gil,<sup>1</sup> Fernando Verdecia Navarro<sup>2</sup> y Manuel Cué Bruguera<sup>3</sup>

### RESUMEN

A partir de la extensa producción de artículos que se han publicado acerca de los estrógenos, el presente trabajo centró la atención en el estudio del estriol, para lo cual empleó la mayor información existente en el país de revistas y documentos de patentes, así como de soporte magnético. Se presenta desde que fue aislada la primera hormona estrogénica hasta la fecha, incluyendo los derivados de estriol, sus nuevas aplicaciones en el campo médico y en la alimentación animal.

Descriptor DeCs: ESTRIOL/síntesis química; ESTEROIDES.

El estudio de las hormonas sexuales data de más de 6 décadas, entre ellas los estrógenos son cada vez más empleados en el tratamiento de diferentes afecciones.

Los estrógenos esteroideos<sup>1</sup> son hormonas sexuales femeninas que se caracterizan químicamente por poseer el anillo A aromático en su molécula y en consecuencia carecer del grupo metilo en el C 10 (García M, Verdecia FA. Síntesis de estradiol cipioneto, 1992. Trabajo de Diploma para Licenciado en Ciencias Farmacéuticas).

Como es conocido, éstos se encargan en el organismo de controlar el desarrollo y función fisiológica de los órganos

reproductores femeninos, así como del desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

Se forman en el ovario bajo el estímulo de hormonas gonadotrópicas procedentes del lóbulo anterior de la hipófisis y durante el embarazo se excretan en la orina cantidades significativas de éstos.

Las primeras hormonas estrógenas conocidas fueron la estrona, el estradiol y el estriol (fig. 1).

En 1929, *Doisy*<sup>1</sup> en Estados Unidos y *Butenand*<sup>2</sup> en Alemania aislaron la estrona pura y cristalina de orina de mujer embarazada y detectaron la presencia de otro estrógeno que resultó ser el estriol.

<sup>1</sup> Aspirante a Investigadora.

<sup>2</sup> Investigador Agregado.

<sup>3</sup> Especialista en Información Científica. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas.

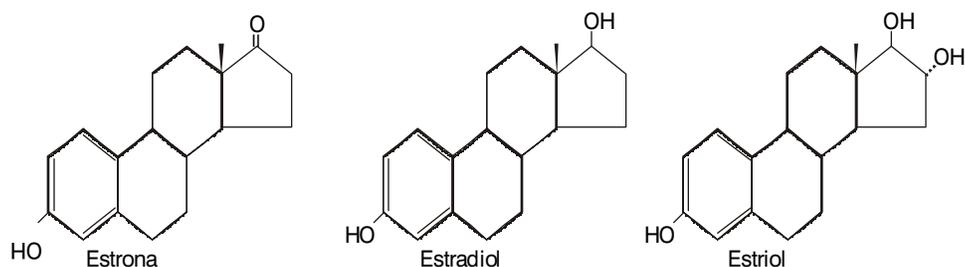


FIG. 1. Hormonas estrógenas: estrona, estradiol y estriol.

Se reporta la presencia de estriol en tejido placentario,<sup>3</sup> hígado y riñones de caballo.

Zondek en 1930, observó que la orina de yegua preñada contenía cantidades mayores de estrógenos, señalando que la yegua preñada excreta más estrógeno que la mujer durante el embarazo,<sup>4</sup> obteniéndose de forma reproducible cantidad suficiente de material estrogénico por cada litro de orina.

Los estrógenos se encuentran en cantidades superiores a las antes mencionadas en la orina de los animales machos del género Equus<sup>5</sup> como el caballo que a pesar de su virilidad, excreta en su medio más estrógeno que ningún otro ser viviente.

Como se muestra en la figura 1, el estriol presenta 2 grupos hidroxilos en el anillo D, uno en la posición 16 y otro en la posición 17, presentando configuraciones  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente. Además existen 2 estereoisómeros, el 16 epiestriol que presenta el grupo hidroxilo en el carbono 16 con una configuración  $\beta$  y el 17- epiestriol el cual posee el grupo hidroxilo enlazado al carbono 17 con una configuración  $\alpha$ .<sup>6</sup>

A diferencia del estradiol y la estrona, el estriol es el más activo por vía oral.

Los estrógenos se emplean para el control y diagnóstico del embarazo de alto riesgo<sup>7</sup> en la terapia sustitutiva para los

estados de deficiencias: menopausia y posmenopausia, en afecciones y para la anticoncepción combinados con progestágenos. También son utilizados para el tratamiento de neoplasias malignas de la próstata y de mamas en mujeres posmenopáusicas, así como en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y senil, y en el tratamiento de otras afecciones climatéricas del aparato genito-urinario y sistémicas, y en la inducción de la pubertad en hipogonadismo femenino, solo o con otros medicamentos, sin llegar a tener tantos efectos adversos como otros estrógenos más fuertes.<sup>8-19</sup>

Es conocido que los estrógenos activos, como el estradiol y el 17  $\alpha$ -etinil estradiol, ejercen un intenso efecto inhibitor de gónadas, presentando el inconveniente de producir fenómenos de feminización cuando se administran a pacientes varones que presentan carcinoma de la próstata. En una patente holandesa se describe la síntesis de nuevos derivados del 17- epiestriol, los cuales presentan un intenso efecto inhibitor de gónadas y prácticamente ninguna acción estrogénica.<sup>20</sup>

A finales de los 80 se registró una patente que propone el uso del estriol para promover el crecimiento e incrementar la eficacia de utilización del pienso en rumiantes.<sup>21</sup>

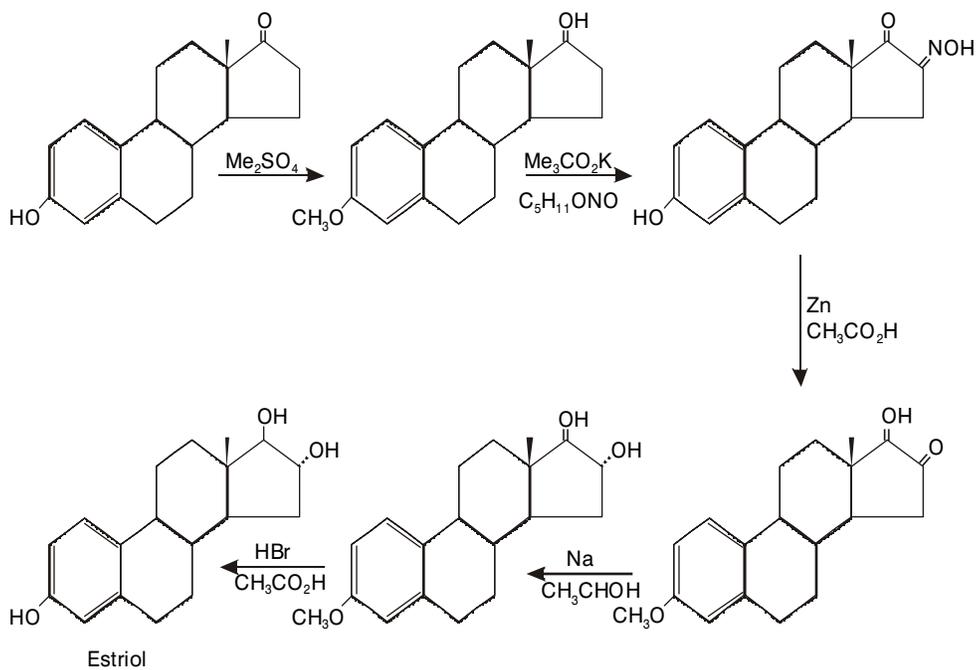


FIG. 2. Preparación de estriol a partir de estrona reportada por Huffman.

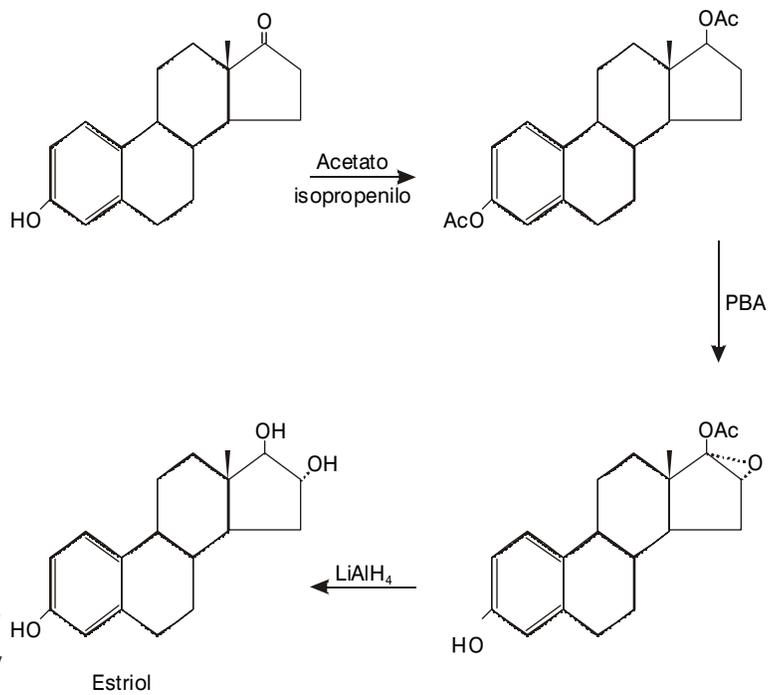


FIG. 3. Preparación de estriol a partir de estrona reportada por Leeds y otros

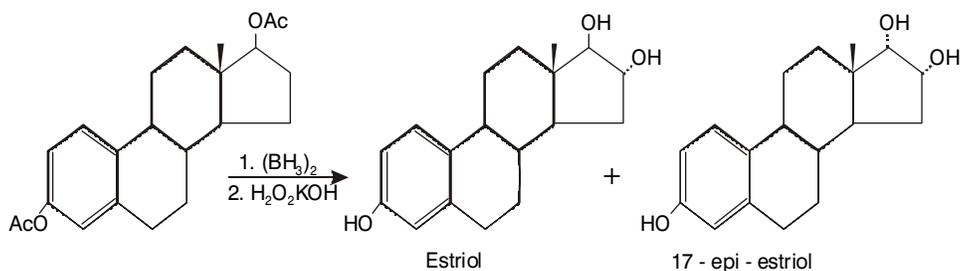


FIG. 4. Preparación de estriol a partir de estrona reportada por Ling.

La preparación del estriol a partir de estrona por diferentes vías de semisíntesis fue reportada por: *Huffman*<sup>22</sup> en 1947 (fig. 2). *Leeds y otros*<sup>23</sup> en 1954 (fig. 3) y *Ling*<sup>24</sup> en 1981 (fig. 4).

Los derivados del estriol se obtienen desde la década de los 60 y fundamentalmente se preparan los ésteres, registrándose un gran número de patentes por diferentes firmas de EE.UU., Francia, Holanda y Alemania.

Partiendo de ácidos mono y dicarboxílicos o sus derivados en presencia de una base orgánica terciaria mezclada con un disolvente orgánico, se obtiene un 16, 17- mono o dihemiestér y derivados de éstos solubles en agua por reacción con hidróxido de sodio o bicarbonato de potasio.<sup>25</sup>

Estos se emplean para el tratamiento de toda clase de hemorragias y se administran por vía intravenosa, además aumentan especialmente la resistencia capilar sin ocasionar efectos indeseables.

En 1967 se registra una patente<sup>27</sup> para obtener nuevos derivados del estriol con un hidrocarburo acíclico no saturado de 1 a 6 átomos de carbono enlazado al 17. Estos compuestos están indicados como agentes estrogénicos para el tratamiento de las deficiencias.

La firma francesa Theramex<sup>26</sup> en 1974 registró un procedimiento para la preparación de nuevos derivados

nicotínicos del estriol con actividades hipolipidémicas y estrogénicas moduladas, resultando muy activos en el tratamiento de las hiperlipidemias y de la arteriosclerosis humana para afecciones en las que los efectos indeseables de las 2 moléculas por separado no se manifiestan.

Investigadores de los Laboratorios Abbott<sup>28</sup> en 1983 registraron un procedimiento para obtener un glucorónido del estriol y otras hormonas esteroidales marcados con enzimas útiles como trazadores en inmunoensayos enzimáticos. Estos esteroides glucorónidos están enlazados covalentemente a una fosfatasa alcalina y se caracterizan por poseer la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina sola y actividad inmunológica del glucorónido de la hormona esteroidea sola.

La casa Schering<sup>29</sup> en 1984 registró un procedimiento para la obtención de nuevos 3,17 $\beta$ -diésteres del estriol. El radical acilo consta de 2 a 10 átomos de carbono. Estos compuestos son especialmente apropiados como profármacos de estriol para la producción de preparados de depósito, inyectables o implantables.

Estos derivados combinados con el enantato de noretisterona o con el acetato de medroxiprogesterona resultaron ser anticonceptivos de acción prolongada.

Se reportó que el estriol 3 sulfato marcado con radioisótopos puede ser empleado en el diagnóstico del cáncer de mama.<sup>30</sup>

*Simons DM* patentó la aplicación de los conjugados del estriol como inmunógenos y para inmunoensayos.<sup>31</sup>

El presente trabajo es el resultado de la búsqueda, recopilación y ordenamiento de

la información acerca del estriol, sus derivados y usos, esperamos que sea de interés para los especialistas e investigadores relacionados con esta temática.

## SUMMARY

Based on the wide production of articles published about oestrogens, the present paper focused its attention on the study of estriol, for which it was used most of the information existing in the country in journals and documents of patents, and on magnetic support. Data since the first estrogenic hormone was isolated up to now, including the derivatives of estriol, and its new applications in the medical field and in animal feeding are included here.

*Subject headings:* ESTRIOLE/chemical synthesis; STEROIDS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doisy EA, Veler CD, Thayer SA. Folliculin from the urine of pregnant women. *J Biol Chem* 1930;86:499-509.
2. Butenandt A. Über progynon ein crystallisiertes weibliches Sexual hormon. *Natur Wissenchaften* 1930;17:879.
3. García Parra E, Valdés García J, Álvarez Paulet LR, González del Arbol T. La placenta humana. Estudio bibliográfico de su composición química y sus extractos. *Rev Cubana Farm* 1990;24(2):159-84.
4. Zondek B. Isolation of oestrogens from mare. *Klim Wschr* 1930;9:2285.
5. Murad F, Hayne Jr, Robert C. Estrógenos y progestágenos. En: Goodman GA, Gilman Goodman LS. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1988:1341.
6. Fieser L, Fieser M. *Steroids*. New York: Editora Reinhold;1959:458.
7. Ortiz Rojas A. Valor del estriol urinario en la mujer embarazada. *Rev Cubana Farm* 1976;10(3):277- 80.
8. Martindale W. *The extra pharmacopoeia*. 30 ed. London: Pharmaceutical Press. 1993:1167.
9. Head KL. Estriol and efficacy. *Altern Med Rev* 1998;3(2):101-13.
10. Nishibe A, Morimoto S, Hirota K, Yosuda U, Ikegami H, Yamamoto T, Fukuo K, Orishi T, Ogihara T. Effect of estriol and bone mineral density of lumbar vertebrae in elderly and postmenopausal women. *Nippon Femen Igakkai Zasshi* 1996;33(5):353-9.
11. Melis GB, Cagnacci A, Bruni V, Falsetti L, Jassoni VM, Nappi C, et al. Salmon calcitonin plus intravaginal estriol: an effective treatment for the menopause. *Maturitas* 1996;24(1-2):82-90.
12. Bottiplione F, Volpe A, Espósito G, Aloysio DD. Transvaginal estradiol administration in postmenopausal women: double blind comparative study of two different doses. *Maturitas* 1995;22(3):227-33.
13. Yong TS, Tian SH, Chang SPNg HT. Efficacy and safety of oestriol replacement therapy for climateric women. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1995;55(5):386-91.
14. Schmidt JB, Binder M, Maichener W, Bieglmayer C. New treatment of atrophic acne scars by iontophoresis with estriol and tretinoin. *Int J Dermatol* 1995;34(1):53-7.
15. Cabrera J, Canahuate E, Campo JL del, Poloni O, Ramírez SI. Cytologic response of the irradiated vagina to estriol succinate. *Rev Child Obstet Ginecol* 1993;58(4):317-22.
16. Linden MC van der, Garretien G, Branhorst MS, Ooms SC, Kremer CM, Doesbarg WH. The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51(1):29-33.
17. Ioniff CS. Effect of protracted administration of estriol on the lower genital urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251(3):115-20.

18. Foidart JM, Veovliet J, Buystaert P. Efficacy of sustained release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climateric complaints. *Maturitas* 1991;13(2):99-107.
19. Cisternino M, Nahoul K, Bozzola M, Grignani G, Renani G, Sampaolo P, et al. Transdermal estradiol substitution therapy for the induction of puberty in female hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 1991;14(6):481-8.
20. N.V. Organon. Holanda. Procedimiento para la preparación de derivados de estriol. 221.824,1969.
21. Jacobs MJ, Katzenellenbogen JA. Promotor del crecimiento con estriol. Es 2059500, 1994.
22. Huffman Max N. 16 Substitutedsteroids III. The partial synthesis of estriol. *J Biol Chem* 1947; 169:167.
23. Leeds NS, Fukushima DK, Gallagher TF. Studies of steroid Ring D epoxides of enol acetates; a new synthesis of estriol and androstane 3, 16, 17- triol. *J Am Chem Soc* 1954;76:2973.
24. Ling Y. Improved synthesis of estriol via hidroration in situ. *Yaiwv Hiaxee Zash* 1981;181:803.
25. N.V. Organon Hol. Procedimiento para la preparación de derivados de estriol. 366967,1969.
26. Theramex S.A. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 16,17 di nicotinoil y sus N-óxidos. Fr. 257.778,1981.
27. Sandoz Patent Limited. Procedimiento para obtener nuevos derivados del estriol. US 682.657,1967.
28. Carl march Steven, Tyebji Schipchandler, Mohammed. Un procedimiento para la preparación de un glucorónido. USA 86006654, 1983.
29. Laurent Henry, Bittler Dieter, Beier Sybille, Elger Walter. Procedimiento para preparar nuevos ésteres de estriol. Ger 543151:1984.
30. Simons Donald M. Preparation of estriol derivates and their conjugates, and use of the conjugates as immunogens and immunoassays for estriol and estradiol. US 4,952,569,1991. CA: Vol 114(9):147.
31. Kubodera Akiko, Tanaka Toichi, Komori Yúkimichi. Radiolabeled estriol 3-sulfate antibody for breast cancer diagnosis. JP 01,197,445,1989. CA: Vol 112(21):350.

Recibido: 11 de mayo de 1999. Aprobado: 15 de junio de 1999.

Lic. *Bárbara Águila Gil*. Empresa Laboratorio Farmacéutico "Mario Muñoz". Hacendados No. 1, municipio Habana Vieja, Ciudad de La Habana, Cuba.