



S/Ref.: A-479

N/Ref.: C.G. 14.963/mcl.

PATENTE DE INVENCION: **340850**

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e :

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION DE CLORANTE
NICOL ALTAMENTE ESTABLE".

- - - - -

Solicitante: ALLERGAN PHARMACEUTICALS, entidad norteamericana,
domiciliada en 1000 South Grand Avenue. SANTA ANA,
CALIFORNIA (U.S.A.).

- - - - -

Inventores: Malcolm Paul Boghosian.
John Walter Wilson, Jr.

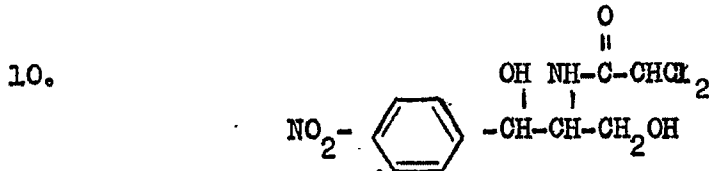
- - - - -



340850

La presente invención se relaciona con un método para producir composiciones de cloramfenicol altamente estables. Más específicamente, esta invención se relaciona con un método para producir soluciones de cloramfenicol química y físicamente estables.

El cloramfenicol [D(-)treo-2,2-dicloro-N-(beta-hidroxi-alfa-(hidroximetil)-p-nitrofenetil) acetamida] es un antibiótico de espectro amplio que tiene la fórmula



La experiencia clínica ha demostrado que el cloramfenicol posee propiedades terapéuticas contra una gran variedad de organismos, incluyendo raquitisia, ciertos virus y muchas bacterias. Por estas razones, el cloramfenicol está actualmente en uso muy extenso. Sin embargo, el uso de cloramfenicol en forma líquida está actualmente limitado por su naturaleza relativamente inestable en solución o en suspensión.

La efectividad de las composiciones de cloramfenicol está descrita en la presente en términos de la estabilidad o resistencia al cambio del cloramfenicol sobre un período de tiempo. El término "estabilidad" según se emplea en la presente, se refiere a las propiedades tanto químicas como físicas de las composiciones de cloramfenicol. El cambio físico se refiere a cambio en las propiedades físicas, esto es, separación de fases y crecimiento de cristales. - El cambio químico se refiere a la degradación del cloramfenicol en otros productos. El cloramfenicol puede degradarse en productos que sean inofensivos para los humanos o puede degradarse por otras trayectorias de degradación, en pro-

340850

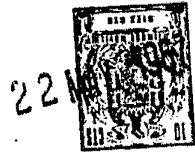


ductos que son dañinos para los humanos en ciertas aplicaciones, por ejemplo, usos oftálmicos.

Las soluciones o suspensiones de cloramfenicol disponibles actualmente son de corta duración, es decir,

5. que su uso está limitado a períodos relativamente cortos - por el fabricante, porque exhiben inestabilidad física y/o química, incluyendo la degradación en productos dañinos - para los humanos. Se han empleado varios métodos y medios para prolongar la vida estable de las composiciones de cloramfenicol.
10. Uno de tales métodos incluye envasar por separado los componentes individuales necesarios para producir la composición de cloramfenicol. Por ejemplo, un envase puede contener una pastilla neutralizada y liofilizada que contenga cloramfenicol y un segundo envase puede contener un -
15. cuentagotas esterilizado. Se agrega agua estéril a la torta liofilizada para producir una solución de cloramfenicol en el momento de la compra por el consumidor final. Al postergar la formulación de las composiciones de cloramfenicol hasta su compra por el usuario final, se prolonga en efecto
20. la vida activa del cloramfenicol. Sin embargo, dado que se efectúa una adición a la torta de cloramfenicol al momento de la compra, existe el peligro de que sean introducidas a la solución de cloramfenicol bacterias que sean perjudiciales para la salud humana. Por lo tanto, dado que los procedimientos de los farmacéuticos, aunque son buenos, de todos modos son inferiores a los procedimientos para empaquetado estéril de las compañías manufactureras, las composiciones de cloramfenicol vendidas por este método son mucho menos seguras para uso humano de lo que lo son las soluciones de
25. cloramfenicol preparadas completamente por el fabricante.
- 30.

340850



Adicionalmente, la vida estable de tales composiciones de cloramfenicol, una vez que han sido compuestas, sigue siendo relativamente corta. Además, la etapa adicional es una inconveniencia para el individuo y presenta una oportunidad

5. de error.

Otro planteamiento dirigido al mejoramiento de la estabilidad física de las composiciones de cloramfenicol comprende formar suspensiones de cloramfenicol y polietileno glicol en, por ejemplo, agua. Tales suspensiones ofrecen buena estabilidad física aproximadamente durante dos meses. Sin embargo, debido a que se forman suspensiones (al contrario de soluciones), después de ese tiempo tiene lugar cierta separación de fases y crecimiento de cristales.

En vista de las limitaciones precedentes en las ejecuciones conocidas, un objeto muy principal de la invención es proveer composiciones de cloramfenicol que sean químicamente estables durante uno a dos años, a las temperaturas ambientes.

Otro objeto de esta invención es el de proveer soluciones de cloramfenicol que exhiban estabilidad física por períodos substancialmente más largos que las composiciones de cloramfenicol conocidas hasta ahora.

Otro objeto todavía más de la invención es proveer composiciones de cloramfenicol que sean clínicamente seguras para uso oftálmico después de períodos prolongados de almacenamiento.

Otro objeto todavía más de la invención es proveer composiciones de cloramfenicol que, además de exhibir estabilidad química y física mejorada, permanezcan substancialmente sin ser contaminadas por gérmenes y similares has-

340850

22 MAY



ta su uso por el consumidor final.

Otro objeto todavía más de la invención es proveer una composición de cloramfenicol de estabilidad mejorada que pueda ser formulada y envasada en la forma final

5. que será utilizada por el consumidor.

Otros objetos y ventajas de esta invención aparecerán en la siguiente descripción y dibujos, en los cuales:

La Figura 1 es una representación gráfica que muestra el porcentaje de degradación del cloramfenicol en diversas soluciones de cloramfenicol después de 280 días, y

10.

la Figura 2 es una representación gráfica que muestra la tasa de degradación del cloramfenicol en una solución particular de esta invención, a diversas temperaturas.

15.

En general, las composiciones de cloramfenicol química y físicamente estables que abarca esta invención, son producidas formulando soluciones que contengan cloramfenicol en combinación con miembros de un derivado polioxietilénico de un ácido graso o con miembros de tales derivados de ácidos grasos y, en adición, un poliol de cadena larga. Preferiblemente, las composiciones de cloramfenicol de esta invención son soluciones acuosas que contienen:

20.

(1) cantidades relativamente pequeñas de cloramfenicol y un derivado polioxietilénico de un ácido graso soluble en agua; o (2) la solución de (1) y además, cantidades específicas de un poliol de cadena larga soluble en agua. Las soluciones de cloramfenicol de esta invención también pueden incluir cantidades menores de otros componentes, tales como, por ejemplo, compuestos germicidas.

25.

30.

Las soluciones de cloramfenicol de esta inven-

340850



ción proveen estabilidad tanto física como química a temperaturas ambientes normales por periodos largos, por ejemplo de 1 a 2 años o más largos. No solamente se retarda grandemente la tasa de degradación de cloramfenicol por los componentes agregados a las soluciones de cloramfenicol descritas en (1) y (2) anteriormente, sino que tales componentes aparentemente evitan la degradación del cloramfenicol en productos finales indeseables. Es decir, los productos de la degradación del cloramfenicol que tengan un efecto adverso en los humanos, por ejemplo, irritantes para los ojos, no se encuentran en las soluciones de cloramfenicol de esta invención incluso después de períodos de 1 a 2 años. Adicionalmente, los componentes agregados a las soluciones de cloramfenicol de esta invención, aumentan la solubilidad del cloramfenicol en agua.

Los derivados polioxietilénicos de los ácidos grasos empleados para los propósitos de esta invención, serán descritos en primer lugar. Aunque el término "ácido graso" suele emplearse para designar ácidos grasos producidos naturalmente, que tienen un número par de átomos de carbono, el término "ácido graso", según se usa en la presente, designará ácidos carboxílicos derivados natural o sintéticamente de hidrocarburos por el equivalente de la oxidación de un grupo metilo y que tengan un número par o impar de átomos de carbono. Preferiblemente, los ácidos carboxílicos tienen de aproximadamente 12 a aproximadamente 22 átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Los ejemplos de ácidos grasos de los cuales se derivan los derivados polioxietilénicos utilizados en la presente, son ácidos láurico, palmítico, esteárico, oléico y

340850



- marístico. Los derivados polioxietilénicos de los antes descritos ácidos grasos incluyen ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos que tengan la fórmula general $H(OCH_2CH_2)_nO.CO-R$, en la cual n es un entero positivo y R es el residual hidrocarburo de un ácido graso, por ejemplo láurico, palmítico, esteárico y oléico; los éteres-ésteres polioxietilénicos - que tienen la fórmula general $(H(OCH_2CH_2)_nO)_n.R'OCOR$, en la cual n y n' son enteros positivos, R es el radical hidrocarburo de un ácido graso y R' es un grupo alquilo, cicloalquilo o arilo.

- El término "derivado polioxietilénico de un ácido graso" también abarca derivados de éter polioxietilénico de los equivalentes alcohólicos de los antes descritos ácidos grasos. Tales éteres polioxietilénicos tienen la fórmula general $H(OCH_2CH_2)_nO-R$, en la cual n es un entero positivo y R es el resto hidrocarburo de un alcohol, tal como por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol oleílico y colesterol.

- Estos derivados polioxietilénicos de ácidos grasos están representados por los alquil éteres polioxietilénicos (Brij[®], de Atlas Powder Co.), monoesteratos polioxietilénicos (Myrj[®], de Atlas Powder Co.), monocleatos de sorbitan polioxietilénicos (Tween 80[®], de Atlas Powder Co.) éter de lanolina polioxietilénica (Polychol[®], Croda), monoestearato de sorbitan polioxietilénico (Tween 60[®]). Y triesterato de sorbitan polioxietilénico (Tween 65[®]).

- Los derivados polioxietilénicos de ácidos grasos también incluyen la mezcla compleja de substancias producidas por la reacción de lanolina y óxido de etileno y vendidas como Solan[®] (Croda).

- Tal como se usa de aquí en adelante, el término



"derivado polioxietilénico" será utilizado para designar los derivados polioxietilénicos de ácidos grasos que se describen.

Los derivados polioxietilénicos de las composiciones de la presente invención pueden incluir una sola especie de los

5. derivados polioxietilénicos de un ácido graso o pueden incluir una combinación de especies, por ejemplo, ésteres palmítico y esteárico polioxietilénicos o lauril éter polioxietilénico y estea

10. rato polioxietilénico. Además, el componente polioxietilénico puede ser iónico o no-iónico. Debido a la mayor estabilidad de los componentes polioxietilénicos no-iónicos de esta invención con los ácidos y las bases, se prefiere el uso de derivados polioxietilénicos no-iónicos de ácidos grasos.

El miembro particular del grupo polioxietilénico empleado en una solución particular de cloramfenicol debe ser soluble en el solvente utilizado en esa solución. Dado que el agua es el solvente preferido, generalmente se emplearán miembros del grupo polioxietilénico solubles en agua.

15.

La concentración de los derivados polioxietilénicos de un ácido graso dependerá ya sea de que se emplee solo o en combinación con un poliol de cadena larga. Considerando primero el uso de un derivado polioxietilénico solo con el cloramfenicol, la concentración del derivado polioxietilénico variará adicionalmente dependiendo del tiempo transcurrido entre la preparación de la solución de cloramfenicol y su uso por el consumidor final, es decir, se requerirán cantidades mayores del derivado polioxietilénico conforme aumente el tiempo entre la preparación y el consumidor final. Sin embargo, la concentración de derivado polioxietilénico, como concentración mínima, se mantiene a más de aproximadamente 1% por peso de la solución total de cloramfenicol. A menos de aproximadamente 1%, el mejoramiento en la estabi

20.

25.

30.



5. lidad química sobre una solución de cloramfenicol en solventes, prácticamente hablando, de escasa utilidad. De aquí en adelante, las concentraciones mencionadas, como porcentaje, serán en términos del porcentaje por peso de la solución total de cloramfenicol.

10. Preferiblemente, la concentración del derivado polioxi-etilénico es mantenida aproximadamente a más del 5%. A concentraciones mayores a aproximadamente 5%, los derivados polioxi-etilénicos son generalmente capaces de mantener la actividad del cloramfenicol aproximadamente a más de 75% de su actividad inicial, durante períodos de 5 meses y más. El uso de concentraciones de derivado polioxi-etilénico mayores de aproximadamente 5%, da por resultado que las soluciones de cloramfenicol puedan ser almacenadas por muchos meses y que todavía, sustancialmente, --

15. cumplan con las normas gubernamentales que exigen que la actividad del cloramfenicol, al momento de su uso por el consumidor final, sea por lo menos un 85% de la concentración señalada en la etiqueta del envase.

20. Muy preferiblemente, la concentración del derivado polioxi-etilénico es de aproximadamente 10%. Aunque se podrían -- agregar cantidades adicionales del derivado polioxi-etilénico, -- parece ser que se logra poca ventaja adicional con concentraciones de derivado polioxi-etilénico mayores de aproximadamente 10%. Por ejemplo, las concentraciones de estearato polioxi-lílico en --

25. una solución de cloramfenicol-estearato polioxi-lílico requeridas para proveer una degradación cero del cloramfenicol después de 150 días y después de 280 días fué de 10% y 11% respectivamente.

30. Cuando se utiliza en combinación con un poliol de cadena larga, la concentración del derivado polioxi-etilénico debe ser superior a aproximadamente 1% y, preferiblemente, superior



a aproximadamente 4% para cumplir sustancialmente con los reglamentos gubernamentales durante períodos extensos de tiempo. Más preferiblemente, la concentración del derivado polioxietilénico es de aproximadamente 9% para proveer soluciones de cloramfenicol que tienen excelente estabilidad. Las cantidades de derivado polioxietilénico en exceso de 9% se pueden usar en combinación con un poliol de cadena larga, sin producir efectos perjudiciales.

Los polioles de cadena larga utilizables en las composiciones modificadas de cloramfenicol, incluyen polietileno glicol y mono-alcoholes polimerizados, tales como alcohol polivinílico. Preferiblemente, el peso molecular de los polietileno glicoles varía entre aproximadamente 200 y aproximadamente 6.000 y el peso de los alcoholes polivinílicos varía desde aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 250.000.

La concentración del poliol de cadena larga varía desde 0% (cuando solamente se utiliza el componente polioxietilénico con el cloramfenicol) hasta aproximadamente 50%. Preferiblemente, la concentración del poliol de cadena larga es de aproximadamente 15%.

Los componentes polioxietilénico y poliol de cadena larga antes descritos en las soluciones de cloramfenicol de esta invención, son de grado farmacéutico, no tóxicos, inertes y capaces de ser esterilizados sin cambio en la composición. Adicionalmente, estos componentes son seguros para su uso oftálmico así como para otros usos médicos bien conocidos.

La cantidad de cloramfenicol utilizada según la presente, variará dependiendo de la aplicación particular a la cual se destine la composición de cloramfenicol. Sin embargo, la concentración de cloramfenicol en el producto final, será en



general sustancialmente menor que las concentraciones del poliol de cadena larga y del derivado polioxietilénico. En general, la concentración del cloramfenicol será aproximadamente menor de un 1% por peso del producto final.

5. Otros componentes pueden ser incluidos en el producto final de cloramfenicol con la salvedad de que no afecten adversamente la estabilidad de la composición descrita en la presente. Por ejemplo, podría incluirse un germicida tal como el clorobutanol en las composiciones de cloramfenicol de esta invención. La concentración de tales otros componentes será, usualmente, inferior a aproximadamente un 1% en peso.

10. El testo del producto de cloramfenicol es un solvente, tal como el agua pura. Pueden utilizarse otros solventes tales como propileno glicol y petrolato líquido, cuando tales solventes no afecten perniciosamente a los humanos en la aplicación particular para la cual están destinados a ser usados.

15. Las soluciones de cloramfenicol de esta invención -- pueden prepararse en numerosas formas. Un procedimiento típico empleando estearato polioxílico como el derivado polioxietilénico, polietileno glicol como el poliol de cadena larga y el clorobutanol como germicida, es el siguiente.

20. El estearato polioxílico y el polietileno glicol son calentados juntos hasta que resulta una solución homogénea. La solución cristalina, después, es enfriada y el cloramfenicol -- es introducido en la solución y agitado hasta que se haya disuelto el sólido. Después, se agrega el clorobutanol y se agita hasta la disolución. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se agrega la cantidad apropiada de agua y se agita la solución hasta que esté homogénea.

25. Por la descripción precedente, será aparente que las

- 30.

340850



- composiciones de cloramfenicol de esta invención son soluciones que incluyen cloramfenicol, un derivado polioxietilénico de un ácido graso como el descrito y un solvente, o la combinación de estos constituyentes incluyendo, en adición, un poliol de cadena larga. Dado que las composiciones de cloramfenicol de esta invención son soluciones (en comparación con las suspensiones de las ejecuciones anteriores), se eliminan virtualmente los problemas tales como crecimiento de cristales y separación de fases. Por ejemplo, una solución de cloramfenicol que contenga
5. 0,55% de cloramfenicol, 0,5% de clorobutanol anhidro, 7% de estearato 40 polioxílico, 15% de polietileno glicol y suficiente agua destilada para constituir el 100%, fué observada durante
10. dos años a la temperatura ambiente. Después de 1 año, no se había formado ningún precipitado. Después de 2 años, se formó un
15. ligero precipitado.

La combinación particular de componentes en los productos de cloramfenicol de esta invención, también mejora grandemente la estabilidad química de las composiciones de cloramfenicol. Las composiciones de cloramfenicol que contienen solamente un derivado polioxietilénico exhiben estabilidad química sustancialmente mejorada, es decir, la actividad del cloramfenicol permanece a un elevado nivel debido a la falta de degradación en otros componentes, por un tiempo materialmente más largo que las composiciones de cloramfenicol conocidas hasta ahora.

25. La estabilidad química mejorada de las soluciones de cloramfenicol que incluyen un derivado polioxietilénico quedó demostrada por las pruebas efectuadas como sigue. Se calentó estearato 40 polioxílico hasta la fusión. Se agregó algo de agua pura al estearato fundido y luego, se agregó el cloramfenicol con agitación. Luego, se agregó el residual de agua pura para

30.

340850



constituir 100% y proveer la solución deseada de cloramfenicol. Se prepararon varias soluciones en esta forma, con concentraciones variables de estearato y de cloramfenicol, como se muestra en la Tabla I.

5.

TABLA I

Cloramfenicol inicial, % (por ensayo)	Derivado Polioxietilénico	% Degradación despues de	
		150 días	280 días
0,510	Estearato 40 polioxílico, 10%	0,0%	3,0%
0,548	Estearato 40 polioxílico, 7%	16,0%	18%
10. ---	Ninguno	Cerca de 98% *	

* Obtenida por extrapolación de datos en XL J. Am. Pharm. Ass'n Scientific E., No. 9, p. 111 (Sept. 1.954).

15. Las soluciones fueron dejadas reposar a temperatura ambiente (25°C) durante 280 días. Después de 150 días y al final de este período, las soluciones fueron ensayadas para determinar la actividad del cloramfenicol. Los resultados se tabulan en la Tabla I, y los resultados a los 280 días están trazados según la Curva 1 de la Figura 1.

20. Tal como lo muestra la Curva 1 de la Figura 1, el porcentaje de degradación del cloramfenicol disminuye conforme aumenta la concentración del estearato 40 polioxílico. Con una concentración de estearato inferior a aproximadamente 1%, la degradación del cloramfenicol es muy alta, es decir, superior a aproximadamente 60%, para que resulte de mucha utilidad. Con más de 25. aproximadamente 1%, la utilidad de las soluciones de cloramfenicol aumenta hasta un punto, aproximadamente 7,5%, a partir del cual estas soluciones cumplen con los reglamentos gubernamentales antedichos, por períodos hasta de 9 meses. Debe quedar entendido que para períodos de duración menor de aproximadamente 9 me 30.

- 14 340850

22 MAY. 1967



ses, se necesita usar menos estearato (derivado polioxietilénico) para cumplir con las especificaciones gubernamentales. Por ejemplo, las concentraciones de estearato superiores a aproximadamente 4% satisfarían estas especificaciones para un período -

5. de aproximadamente 3 meses. Con más de aproximadamente 11% de estearato, no ocurre degradación del cloramfenicol medible dentro de los límites de precisión de los métodos analíticos utilizados.

La adición de un poliol de cadena larga a una solución

10. que contenga cloramfenicol y un derivado polioxietilénico provee cierta estabilidad química aumentada, en comparación con una solución de cloramfenicol-derivado polioxietilénico. Esto queda --

15. ilustrado por las siguientes pruebas: Primero se efectuaron pruebas para determinar el efecto de un poliol de cadena larga solo, sobre la estabilidad química del cloramfenicol. Se prepararon varias soluciones, disolviendo en primer lugar aproximadamente la misma cantidad de cloramfenicol en cantidades variables de polietileno glicol como se muestra en la Tabla II. Se agregó agua pura a cada mezcla para proveer soluciones de la potencia deseada.

20. Las soluciones resultantes se dejaron reposar a la temperatura ambiente durante 280 días. La actividad remanente en el cloramfenicol fué determinada a los 150 días y a los 280 días. Los datos de estas pruebas aparecen tabulados en la Tabla II, y los resultados de la prueba de 280 días, están trazados como Curva 2 en -

25. la Figura 1.

TABLA II

Cloramfenicol inicial, % (por ensayo)	<u>Poliol de Cadena Larga</u>	% de Degradación después de	
		<u>150 días</u>	<u>280 días</u>
0,549	Polietileno glicol, 15%	18,2%	32%
30. 0,551	Polietileno glicol, 10%	27,0%	47%



340850

Cloramfenicol inicial, % (por ensayo)	Poliol de Cadena Larga	% de Degradación después de	
		150 días	280 días
0,547	Poli-etileno glicol, 5%	27,6%	47%
0,557	Poli-etileno glicol, 2,5%	--	47%

5.

Como se aprecia y es evidente por la Curva 2, la adición de polietileno glicol a una solución acuosa que contenga cloramfenicol tiene apenas un pequeño efecto sobre la estabilidad química del cloramfenicol. Adicionalmente, la comparación de la Curva 1 con la Curva 2 muestra que el polietileno glicol tiene un efecto relativamente pequeño sobre la estabilidad química del cloramfenicol, en comparación con el uso del solo derivado polioxietilénico.

En segundo lugar, se efectuaron pruebas para ilustrar el efecto de la adición de polietileno glicol a soluciones acuosas que contuvieron tanto cloramfenicol como un derivado polioxietilénico (estearato polioxílico). Se preparó cierto número de soluciones como sigue: Se calentaron juntos estearato 40 polioxílico y polietileno glicol (peso molecular 300) hasta que resultó una solución homogénea. La solución cristalina resultante fué enfriada y se introdujo el cloramfenicol en esta solución y se agitó hasta que se disolvió el sólido. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se agregó agua pura. En cada caso, la concentración resultante de polietileno glicol fué de 15% por peso y la concentración de estearato varió entre 1% y 7%. Los resultados están trazados como Curva 3 en la Figura 1.

En la Figura 1, será evidente, por la comparación de la Curva 3 con la Curva 2 y de la Curva 3 con la Curva 1, que cuando las soluciones de cloramfenicol de la presente invención contienen tanto un poli-ol de cadena larga como un derivado polio-



xietilénico, la degradación del cloramfenicol es menor que cuando solamente están presentes ya sea un poliol de cadena larga o un derivado polioxietilénico con el cloramfenicol. Por ejemplo, el uso de una solución de 15% de polietileno glicol-7% estearato polioxílico da por resultado una degradación de aproximadamente 12%, mientras que el uso de 7% de estearato polioxílico solo y el uso de 15% de polietileno glicol solo, da por resultado degradaciones del cloramfenicol de aproximadamente 18% y aproximadamente 32% respectivamente. Por ello, es evidente, al examinar la Figura 1, que se produce cierto mejoramiento en la tasa de degradación del cloramfenicol por la adición de polietileno glicol a una solución acuosa de estearato polioxílico-cloramfenicol.

Según se mencionó anteriormente, la estabilidad química es medida no solamente por la ausencia de degradación del cloramfenicol, la cual reduce la actividad del cloramfenicol, sino también es medida por la ausencia de degradación del cloramfenicol en componentes dañinos para los humanos. Como se hará notar más adelante, se cree que algunas de las composiciones de cloramfenicol existentes se degradan y producen irritantes oculares en un tiempo tan breve como es el de 10 días. Por ello, el uso de tales composiciones para fines oftálmicos, está severamente limitado. Ahora se ha descubierto que las soluciones de cloramfenicol (1) y (2) descritas anteriormente, que contienen tanto un poliol de cadena larga como un derivado polioxietilénico, en las concentraciones antes descritas, no se degradarán para formar irritantes oculares. Las soluciones de cloramfenicol que contienen un glicol de cadena larga y/o un derivado polioxietilénico parecen poder ser utilizables sobre largos períodos de tiempo, es decir, sustancialmente mayores a 10 días sin degradación de las soluciones para formar irritantes oculares.



- La presente invención ha sido descrita, hasta ahora, en relación con una temperatura de aproximadamente 25°C. Como es bien conocido, la tasa de degradación del cloramfenicol es aumentada por una elevación en la temperatura y disminuída por una reducción en la temperatura. Por lo tanto, las variaciones de la temperatura en relación con unos 25°C, requerirán ligeramente más o ligeramente menos poliol de cadena larga y/o derivado polioxietilénico que las concentraciones previamente expuestas, para proveer un porcentaje particular de degradación del cloramfenicol.
- 5.
10. Adicionalmente, se ha encontrado que las temperaturas elevadas, por ejemplo 70°C, tienden a producir un precipitado en las soluciones de cloramfenicol descritas en la presente, mientras que las temperaturas bajas, por ejemplo 4°C, tienden a evitar la formación de precipitados por períodos mayores de 2 años. Sin embargo, debido a que la degradación del cloramfenicol en las soluciones de esta invención es, aparentemente, por un mecanismo de reacción que no produce irritantes oculares, las variaciones en la temperatura, aparentemente no tienen efecto sobre el uso de las soluciones de cloramfenicol descritas en la presente para fines
- 15.
20. oftálmicos.

El siguiente ejemplo describe adicionalmente las soluciones de cloramfenicol de esta invención.

EJEMPLO

- Este ejemplo ilustra la excelente estabilidad de las soluciones acuosas de cloramfenicol descritas en la presente, que contengan un derivado polioxietilénico y un poliol de cadena larga.
- 25.

Se formuló una solución de cloramfenicol, según se describe anteriormente, la cual contenía:

- 30.

340850



	Cloramfenicol	0,55%
	Estearato 40 polioxílico, F.E.U.	7,0%
	Polietileno glicol E-300	15,0%
	Clorobutanol anhidro, F.E.U.	0,5%
5.	Agua destilada, c.b.p.	100%

Se preparó un lote de esta formulación y las muestras de este lote fueron puestas a prueba de estabilidad a 4°C, 25°C, y 32°C. La concentración de cloramfenicol de cada muestra fué vigilada por el método tubidométrico aceptado (Código de Reglamentos Federales, Título 21, 141d.301).

Las pruebas fueron continuadas durante aproximadamente 2 años. Al final de este tiempo, se apreció una ligera precipitación en la muestra conservada a 25°C, pero no había ningún precipitado presente en la muestra tenida a 4°C. Además, no se encontraron irritantes oculares en ninguna de las soluciones de cloramfenicol al final de 2 años.

Los datos derivados de estas pruebas se ilustran gráficamente en la Figura 2 (Curva 1, 25°C; Curva 2, 32°C; Curva 3, 4°C.). Como se apreciará en la Figura 2, el cloramfenicol mantiene una actividad de 85% de su valor inicial o mayor, a 25°C durante aproximadamente 500 días.

Por lo precedente, se apreciará que esta formulación de cloramfenicol exhibe excelente estabilidad química y física hasta por 2 años.

Por lo precedente, se entenderá que se ha descrito una composición única de cloramfenicol, la cual aumenta grandemente la utilidad del cloramfenicol. Las composiciones de cloramfenicol descritas en la presente son soluciones que comprenden, en adición a cantidades relativamente pequeñas de cloramfenicol y un solvente, ya sea (a) por lo menos aproximadamente 1% por peso de



un derivado polioxietilénico de un ácido graso, (b) por lo menos aproximadamente 1% por peso de un derivado polioxietilénico y -- hasta aproximadamente 50% por peso de un poliol de cadena larga. Preferiblemente, el solvente es agua estéril. Tal como están cong-

5. tituidas, las soluciones de cloramfenicol exhiben superior estabilidad química y física. Adicionalmente, la degradación del cloramfenicol ocurre en una trayectoria aparentemente que no da por resultado productos de degradación perjudiciales para los humanos. Por ello, estas soluciones de cloramfenicol exhiben tanto una ta-

10. sa lenta de degradación del cloramfenicol como degradación del -- cloramfenicol en productos que son seguros para uso humano, provèyendo con ello soluciones de cloramfenicol que pueden ser usadas con seguridad muchos meses después de la preparación.

Aunque en la presente se han descrito ciertas ejecucio-

15. nes, a los peritos en esta actividad se les ocurrirán modificaciones que quedan dentro del alcance de esta invención. La presente se pretende que quede limitada solamente por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

N O T A

20. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION DE CLORANFENICOL ALTAMENTE ESTABLE", con Prioridad de la demanda de Patente en U.S.A. Serial nº 605.713, de fecha 29 de Diciembre de 1.966, se--

25. gún las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Proceso para la preparación de una solución de -- cloranfenicol altamente estable, la cual comprende pequeñas canti-

30. dades, relativamente, de cloramfenicol y de un derivado polioxietilén de ácido graso, caracterizado por dispersar en dicha solu--

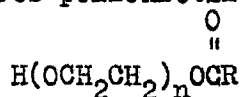


340850

ción de cloranfenicol un derivado de polioxietileno en concentra-
ciones superiores al 1% en peso de dicha solución.

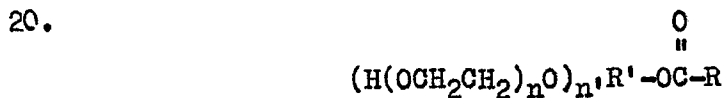
2ª.- Proceso para la preparación de una solución de clo-
ranfenicol altamente estable, según reivindicación 1ª, en el cual
5. dicho derivado polioxietilén de ácido graso es seleccionado de un
grupo consistente en esteres polioxietilénicos de ácidos grasos,
éter-esteres polioxietilénicos de ácidos grasos, y éteres polio-
xietilénicos derivados de equivalentes de alcohol de dichos áci-
dos grasos.

10. 3ª.- Proceso para la preparación de una solución de clo-
ranfenicol altamente estable, según reivindicación 2ª, según el -
cual dichos esteres polioxietilénicos tienen la fórmula general:



15. en donde n es un todo positivo y R es el hidrocarburo residual de
un ácido graso.

4ª.- Proceso para la preparación de una solución de clo-
ranfenicol altamente estable, según reivindicación 2ª, en el cual
dichos éter-ésteres polioxietilénicos tienen la fórmula general:



en donde n y n' son todos positivos, R el residuo de un ácido gra-
so, y R' es un grupo alquilo o arilo.

25. 5ª.- Proceso para la preparación de una solución de clo-
ranfenicol altamente estable, según reivindicación 2ª, en el cual
dicho éter polioxietilén tiene la fórmula general:



de donde n es un todo positivo y R es el residuo de un equivalen-
te de alcohol de un ácido graso.

30. 6ª.- Proceso para la preparación de una solución de clo-



ranfenicol altamente estable, según reivindicación 1ª, en el cual dicho derivado polioxietilén es seleccionado de un grupo consistente en estearato polioxílico, éter, lauril polioxietilén, monooleato, sorbitán, polioxietilén, monoestearato sorbitán, polioxietilén, y triestearato polioxietilén.

5. 7ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 1ª, en el que dicha concentración del mencionado derivado polioxietilén es de sobre un 10% en peso de dicha solución.

10. 8ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 1ª, en el que el disolvente que forma dicha solución es agua.

15. 9ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según la reivindicación 1ª, el cual incluye la adición de hasta aproximadamente un 50% de un poliol de cadena larga.

20. 10ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 9ª, en el que el poliol de cadena larga es seleccionado del grupo consistente en mono-alcoholes y poliglicoles polimerizados.

25. 11ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 9ª, en el que dicho poliol de cadena larga es seleccionado de un grupo consistente en polietilenglicol y polivinilo-alcohol.

30. 12ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 9ª, en el que dicho derivado polioxietilén está presente en las concentraciones de un 9% en peso.

13ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 1ª, en el

340850

22



que dicho derivado polioxietilén es hidrosoluble.

5. 14ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según la reivindicación 13ª, el cual incluye la adición de un poliol hidrosoluble de cadena larga.
10. 15ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 14ª, en el que dicho poliol de cadena larga es seleccionado de un grupo consistente en polietilenglicol y polivinilalcohol.
15. 16ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 14ª, el cual incluye la adición de un agente germicida hidrosoluble compatible con el cloranfenicol, dicho polioxietileno derivado de un ácido graso y dicho poliol de cadena larga.
20. 17ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 13ª, el cual incluye la adición de un agente germicida hidrosoluble compatible con dicho cloranfenicol y dicho polioxietileno derivado de ácido graso.
25. 18ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 1ª, en el que dicho derivado polioxietilén tiene un 7%, aproximadamente, en peso de estearato polioxil, y se le añade además aproximadamente un 15% en peso de polietilenglicol y agua esterilizada para obtener un 100% en peso.
30. 19ª.- Proceso para la preparación de una solución de cloranfenicol altamente estable, según reivindicación 19ª, el cual incluye la adición de, relativamente, pequeñas cantidades de clorobutanol.
- 20ª.- PROCESO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION DE -

340850



CLORANFENICOL ALTAMENTE ESTABLE.

Según queda sustancialmente descrito en la presente -
Memoria, que consta de veintitrés hojas, escritas a máquina por
una sola cara, acompañada de dibujos.

5.

Madrid, 22 de Mayo de 1.967

ALLERGAN PHARMACEUTICALS.

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERZO

P. P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera

340850

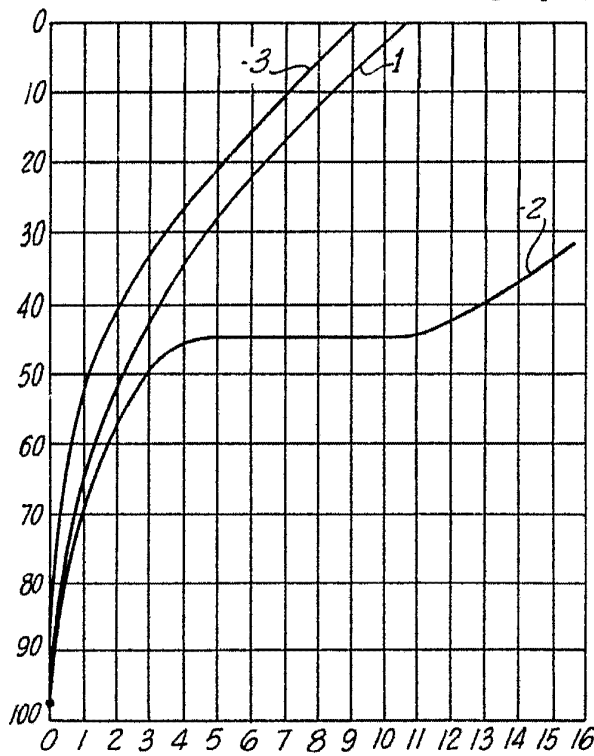


FIG. 1.

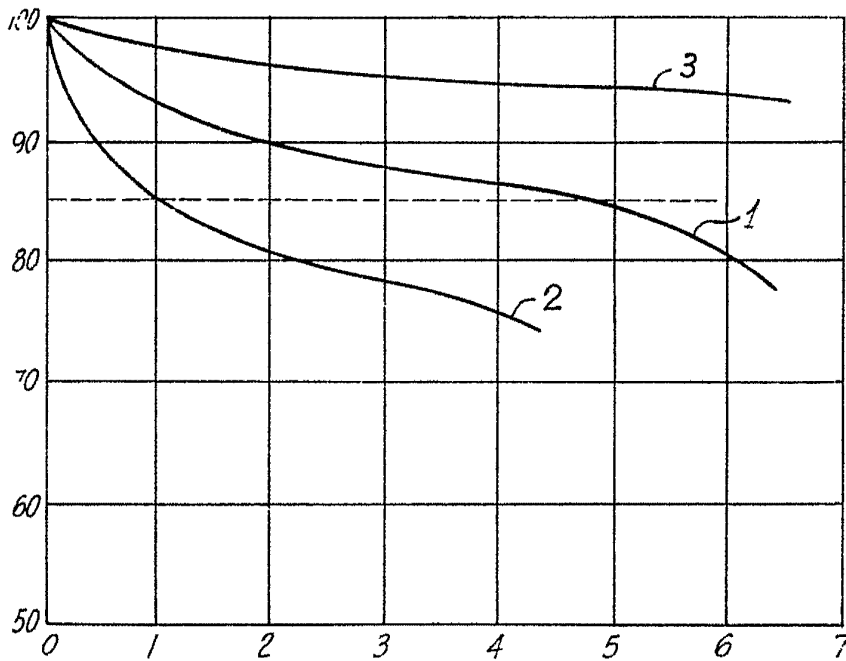


FIG. 2.

Escala variable

Madrid, 22 MAY 1967
 ALLERGAN PHARMACEUTICALS
 DIVISION OF KIMBERLY-CLARK COMPANY
 P. P. 24