



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE A-61
SUBCLASE K

370758 No. 370.758

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN VEHICULO MEDICAMENTOSO"

Prioridad: Patente n.º del

MJ/S

370758



1 Esta invención se refiere a vehículos farmacéu-
ticos para la aplicación tópica de medicamentos (es decir,
ingredientes activos) y a mezclas de los vehículos y medi-
camentos. En particular esta invención se refiere a nuevos
5 y mejorados vehículos medicamentosos que tienen ventajas
sobre vehículos previamente conocidos.

 Uno de los tipos de vehículos medicamentosos
más antiguos es el unguento, una preparación que contiene
principios activos que pueden extenderse fácilmente en la
10 piel al frotarse en ella. El vehículo sirve como medio pa-
ra distribuir uniformemente el medicamento sobre la super-
ficie de la piel y mantenerlo allí hasta que pueda ocurrir
la acción benéfica. Las primeras preparaciones tenían gra-
sas, sebos y petrolato como bases. Estos compuestos son de
15 naturaleza grasa, no se lavan con agua y tienen una capa-
cidad limitada para liberar el medicamento a la piel. Un
unguento no acuoso de origen más reciente es el Carbowax,
una mezcla de polietilenglicoles (de peso molecular de 1000
a 20,000) de tipo graso. Aún cuando este vehículo se lava
20 con agua tiene una textura grasa y no proporciona una cu-
bierta oclusiva sobre la superficie tratada. Previamente
a esta invención estas bases anhidras para unguentos eran
los únicos vehículos disponibles para medicamentos que se
deterioran en presencia de humedad.

25 Se desarrollaron cremas emulsificadas tales
como cold creams con objeto de reducir la calidad grasien-
ta, manteniendo sin embargo la untuosidad y facilidad de
extendido de los unguentos antiguos de tipo graso. Las cre-
mas emulsificadas tienen una base acuosa, no obstante, y
30 no son adecuadas como vehículos para muchas drogas debido

370758



1 a que su pH o contenido en agua pueden destruir el medi-
camento. A su vez el medicamento puede destruir las emul-
siones, es decir, romper las emulsiones y permitir la sepa-
5 ración de los componentes del vehículo. Estas emulsiones
deben contener también agentes tensoactivos como emulsifi-
cantes y agentes humectantes.

De acuerdo con esto, el objeto de esta inven-
ción es el de proporcionar una base esencialmente anhidra,
lavable con agua, que sea más efectiva que las bases anhi-
10 dras normales usadas para ungüentos de tipo graso porque
pueden preservar la actividad de medicamentos que se de-
terioran en presencia de humedad; proporcionar una ca-
pa oclusiva para una actividad terapéutica mayor y mejor;
15 liberar los medicamentos más rápida y efectivamente; poner
en contacto con la piel agentes antibacterianos disueltos
a una dilución conocida; extenderse uniformemente y adhe-
rirse bien aún cuando la piel esté húmeda; separarse fá-
cilmente de la piel o de los tejidos por medio del agua; ser
20 soluble en agua y permitir así la incorporación de ingre-
dientes acuosos; proporcionar medios para absorber fácil-
mente los exudados de las heridas; servir como material de
levigación excelente para muchos ingredientes prescritos
que requieren usualmente un tratamiento separado antes de
25 ser incorporados a las bases de ungüentos; y no se hidro-
liza, deteriora, enrancia, ni favorece el crecimiento de
hongos.

De acuerdo con esta invención el vehículo me-
dicamentoso o base puede tener la composición que se muestra
en la Tabla A.

Tabla A



370758

| 1. | <u>Ingrediente</u> | <u>Concentración (a)</u> | |
|----|-----------------------------|--------------------------|------------------|
| | | <u>Operable</u> | <u>Preferida</u> |
| | Alcohol graso | 15-45 | 20-35 |
| | Disolvente glicólico | 45-85 | 55-80 |
| 5 | Plastificante compatible | 0-15 | 2-10 |
| | Agente copulador compatible | 0-15 | 1-5 |
| | Penetrante | 0-20 | 0-10 |

(a) Porcentaje en peso o partes en peso por cien partes.

10 Todas las concentraciones se dan aquí, como porcentaje en peso o partes por peso, a menos que se especifique lo contrario. Se entiende también que los compuestos químicos en cada clase de ingredientes que se discuten después estarán limitados a compuestos farmacéuticamente aceptables en las concentraciones indicadas.

15 El alcohol graso usado como ingrediente en el vehículo de esta invención puede ser cualquier alcohol graso saturado que tiene de 16 a 24 átomos de carbono, o mezclas de los mismos y es preferiblemente un alcohol primario monohídrico. Alcoholes grasos adecuados son: alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behénico, etc. Se han preparado vehículos que tienen excelentes propiedades usando alcohol estearílico o mezclas de alcoholes cetílico, estearílico y behénico como componente alcohólico graso. El alcohol graso debe estar libre sustancialmente de cualquier cantidad significativa de alcoholes insaturados o de alcoholes grasos con menos de 16 átomos de carbono. El término "sustancialmente libre de" como se usa aquí, sirve para indicar que las composiciones de esta invención contienen unas cantidades de las sustancias indicadas menores

20

25

30

370758



1968

1 que las que resultan irritantes o terapéuticamente indesea-
bles por otros motivos. Debido a que los alcoholes grasos
que contienen de 16 a 24 átomos de carbono disponibles en
el mercado contienen impurezas que incluyen cierta propor-
5 ción de alcoholes grasos que tienen menos de 16 átomos de
carbono, no puede evitarse totalmente la presencia de al-
coholes, con menos de 16 átomos de carbono en la mezcla.
Sin embargo, se prefiere la selección cuidadosa de materias
primas para mantener el porcentaje de alcoholes grasos
10 irritantes en una concentración menor que el 10% de la con-
centración total del alcohol graso.

El disolvente glicólico puede ser un propilenglicol tal como 1,2-propilendiol, 1,3-propilendiol, polietilenglicol de peso molecular de 100 a 800, dipropilenglicol, etc, y mezclas de los mismos.

15 El alcohol graso y el disolvente glicólico son los componentes principales y pueden ser satisfactoriamente los únicos componentes del vehículo en las composiciones de esta invención. El disolvente glicólico puede servir ya sea como disolvente para un medicamento soluble en glicol o como vehículo para un medicamento insoluble en glicol. La fluidez de la composición aumenta con el aumento en la concentración del disolvente glicólico. En la combinación con el disolvente glicólico, el alcohol graso (un
20 componente sólido que naturalmente espesa la composición) forma una capa única protectora, lubricante y oclusiva, muy deseable en varios tipos de preparaciones dermatológicas.

25 La composición puede contener también un plastificante compatible tal como un polietilenglicol de un
30

370758



1 peso molecular de alrededor de 800 a 20.000, 1,2,6-hexano-
triol, sorbitol, glicerol y similares. El plastificante
mantiene la homogeneidad en la mezcla de alcohol graso y
5 disolvente glicólico a la temperatura ambiente, es decir,
a temperaturas a las cuales el alcohol graso es naturalmen-
te sólido. Este componente mejora también la plasticidad
y uniformidad de las mezclas medicinales con el vehículo,
y proporciona a éste último una suavidad y una "sensación"
10 más agradable; por lo tanto el vehículo que contiene el
plastificante es más aceptable farmacológicamente.

15 El término "compatible" se define aquí para in-
dicar un componente que no causará separación (pérdida de
homogeneidad) de los otros componentes, esto es, del al-
cohol graso y del disolvente glicólico a temperaturas su-
periores de 45°C.

20 La concentración del plastificante puede estar
entre los límites comprendidos entre 0 a 15%. Concentraciones
superiores al 15% pueden proporcionar una composición
que tenga una consistencia inadecuada para aplicaciones
normales o que cause inestabilidad de la mezcla vehículo
y cierta separación de los componentes. En general, la
concentración del plastificante particular necesaria para
proporcionar la consistencia, el grado de tersura y la plas-
25 ticidad deseados variará con el alcohol graso escogido, el
disolvente glicólico escogido y la relación de estos compo-
nentes en el vehículo.

30 La concentración particular del plastificante
que proporcionará la composición más estable dependerá del
plastificante seleccionado y de la concentración escogida
de los otros ingredientes. De preferencia la concentración

370758



1 del plastificante deberá estar equilibrada de modo que el
vehículo sea estable frente a la congelación-derretimiento
intermitentes, es decir, que no se separe después de repe-
5 tidos ciclos de solidificación (por enfriamiento) y licue-
facción (por calentamiento).

El vehículo de esta invención puede contener
también un agente de copulación compatible farmacéutica-
mente aceptable, teniendo el término "compatible" el signi-
ficado anteriormente indicado. Agentes de copulación ade-
10 cuados son los ácidos grasos saturados que tienen de 16 a
24 átomos de carbono, tales como ácido esteárico, ácido
palmítico, ácido behénico; amidas grasas tales como olea-
midas, palmitamida, estearamida, behenamida; y ésteres de
ácidos grasos que tienen de 16 a 24 átomos de carbono tales
15 como monoestearato de sorbitano, monoestearato de polietilen-
glico, monoestearato de propilenglicol y los monoésteres
correspondientes de otros ácidos grasos tales como el áci-
do oleico y el ácido palmítico. Se logra una copulación
mejor, particularmente con los ésteres, si el grupo graso
20 del agente de copulación y el alcohol graso son los mis-
mos o tienen aproximadamente el mismo número de carbonos.
Es esencial que los ácidos grasos sean saturados y que los
ácidos grasos y las amidas estén esencialmente libres de
cantidades irritantes de ácidos o amidas que tengan menos
25 de 16 átomos de carbono.

La concentración del agente de copulación pue-
de estar dentro de los límites comprendidos entre 0 a 10%.
En general los agentes de copulación mantienen la homogenei-
dad del vehículo e impiden la exudación o "sangrado" de
30 los componentes más líquidos del vehículo (disolvente gli-

370758

22



1 cólico) después de un almacenamiento prolongado a tempera-
turas elevadas. El vehículo medicamentoso contiene prefe-
rentemente una cantidad del agente de copulación suficien-
te para impedir la exudación visible del disolvente gli-
5 cólico del vehículo después de almacenamiento a 45°C duran-
te 48 horas. No se necesita una cantidad mayor del agente
de copulación de la que se requiere para prevenir esta exu-
dación. Cantidades excesivas son indeseables ya que los
10 otros ingredientes y sus funciones son diluidos innecesaria-
mente. Si la concentración del agente de copulación no
está cuidadosamente equilibrada con la de los otros compo-
nentes se perjudica la estabilidad del vehículo medicamen-
toso después de uno o más ciclos repetidos de solidificación
15 (por enfriamiento) y licuefacción (por calentamiento), es
decir, se perturba la estabilidad frente a la congelación-
derretimiento intermitentes.

Los penetrantes aumentan la penetración y la
actividad terapéutica de los medicamentos, y son usualmen-
te disolventes o codisolventes de los medicamentos. Los
20 penetrantes pueden usarse en concentraciones que son farma-
céuticamente aceptables para el uso a que se destinen y
no deben pasar del 20% del peso del vehículo. Ejemplos re-
presentativos de penetrantes son: sulfóxido de dimetilo,
dimetilacetamida, dimetilformamida, etc.

25 Deberá entenderse que los vehículos medicamen-
tosos de esta invención pueden contener también ingredien-
tes no esenciales. El vehículo puede contener hasta 10% en
peso de auxiliares farmacéuticos convencionales. Estos
auxiliares o aditivos se usan convencionalmente para mejo-
30 rar la consistencia, homogeneidad, distribución, textura

370758



1 y apariencia del vehículo o de su película residual. Pueden usarse para dar a la película residual diversos grados de continuidad, flexibilidad, adhesión, oclusión, repelencia al agua, capacidad de lavado, etc. Ejemplos de auxiliares típicos son los agentes tensoactivos (catiónicos, aniónicos o no-iónicos) tales como Plurónics, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; gomas tales como las gomas naturales, incluyendo agar, goma arábiga, goma de guar, tragacanto y similares; derivados de celulosa incluyendo éteres de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc.; almidón y derivados de almidón; y polímeros de vinilo solubles en agua tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de vinilpirrolidona-alcohol vinílico, etc.

15 El vehículo base de esta invención no contiene ninguna cantidad significativa de petrolato o aceite mineral. Por lo tanto no es un "ungüento" clásico y no es insoluble en agua.

20 El vehículo medicamentoso de esta invención es esencialmente una base no acuosa, es decir, no es una emulsión y consecuentemente no es una "crema" en el sentido técnico. Es preferiblemente anhidro pero puede contener cantidades mínimas de agua, como por ejemplo hasta el 3%. La concentración de agua no será suficiente para causar la separación de los otros componentes del vehículo o precipitar los medicamentos disueltos en el vehículo.

25 El vehículo de esta invención puede prepararse a partir de los ingredientes anteriores mezclándolos concienzudamente a temperatura ambiente o a temperatura elevada. De preferencia los componentes se mezclan a fondo

30

370758

22 A



1 cuando cada uno de ellos está en estado líquido, y la mez-
cla se enfría a temperatura ambiente bajo una buena agita-
ción. A título de referencia a una composición preferida,
se pueden mezclar por ejemplo alcohol cetílico, alcohol
5 esteárico, alcohol behenílico, ácido esteárico, polietil-
englicol y 1,2,6-hexanotriol a aproximadamente 80-85°C y
bajo agitación; el propilenglicol puede calentarse a 90-
95°C bajo agitación (durante este paso se puede agregar un
medicamento estable a esta temperatura a cualquiera de las
10 fases) y los dos líquidos se pueden mezclar bajo agitación.
Se proporciona una buena agitación hasta que la mezcla se
enfria a temperatura ambiente.

Si se desea se pueden usar etapas adicionales
de agitación mecánica y/o enfriamientos bruscos como eta-
15 pas intermedias o finales en el proceso de manufactura,
para comunicar una mayor homogeneidad o mejorar la textura.
El equipo de procesado adecuado para estas operaciones es
conocido e incluye cambiadores de calor, hélices mezclado-
ras, molinos coloidales, homogeneizadores, molinos de ro-
20 dillo y similares.

La base de esta invención puede usarse con
buen resultado como vehículo para la mayoría de los tipos de
agentes terapéuticos de aplicación tópica, incluyendo anti-
25 bióticos tales como la oxitetraciclina, clorotetraciclina,
estreptomycin, bacitracina, cloranfenicol, tirotricina y
similares; esteroides que poseen actividad anti-inflamato-
ria u otra actividad benéfica; antihistamínicos tales
como el maleato de profenpiridamina e hidrocloreuro de di-
fenhidramina; anestésicos como la benzocaína y lidocaína;
30 antibacterianos como yodo, nitrofurazona, sulfanilamida y

370758



1 sus derivados y cloruro de benzalconio; fungicidas como el
ácido undecilénico; y agentes terapéuticos antiguos inclu-
yendo alquitrán, bálsamo de Perú, mercurio amoniacal, cri-
sarobina, ictamol, azufre, etc.

5 La incorporación del medicamento a esta base
no requiere desviaciones de las técnicas normales tales
como las descritas en Remington's Practice of Pharmacy,
12ª, edición por Martin y Cook, Mack Publishing Co. (1961).
Un polvo voluminoso, insoluble, deberá mezclarse previa-
10 mente con una pequeña proporción de la mezcla base o con
propilenglicol, y combinarse entonces con la base restan-
te. Estos productos se mejoran usualmente pasándolos a tra-
vés de un molino de ungüentos o un molino de rodillos. Mu-
chas sustancias insolubles en las bases grasas convenciona-
15 les se disolverán en la base para ungüentos de propilengli-
col soluble en agua, para dar ungüentos completamente homo-
géneos. Algunas veces será conveniente agregar el medicamen-
to como solución alcohólica o acuosa, siendo estas solu-
ciones fácilmente miscibles con las bases solubles en agua.
20 El alquitrán, ictamol, bálsamo de Perú y otros compuestos
que requieren un procesamiento especial en bases grasas pue-
den incorporarse fácilmente a la base de esta invención.
Se puede incorporar el medicamento en la base final o in-
troducirlo en la mezcla de la base con uno de sus componen-
25 tes.

Los medicamentos que son insolubles en propi-
lenglicol pueden disolverse o suspenderse en la composición
del alcohol graso fundido. Los medicamentos sensibles al
calor (en particular algunos antibióticos) pueden disolver-
30 se o suspenderse en una cantidad pequeña del disolvente



1

glicólico u otro líquido, y mezclarse entonces con el vehículo ya sea durante su preparación o después de ella.

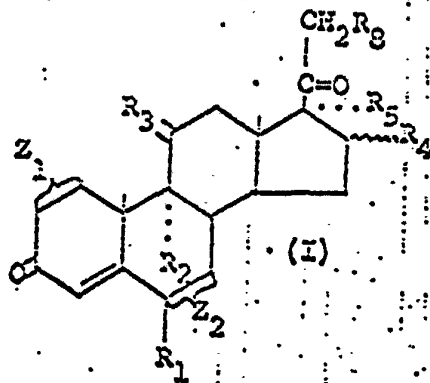
5

La cantidad del medicamento a ser incorporado en la base dependerá por supuesto del tipo de medicamento y el uso al que se destine; la determinación de las concentraciones adecuadas del medicamento es algo completamente rutinario y convencional para el perito en la materia. En general se incorporan cantidades terapéuticamente efectivas del medicamento al vehículo.

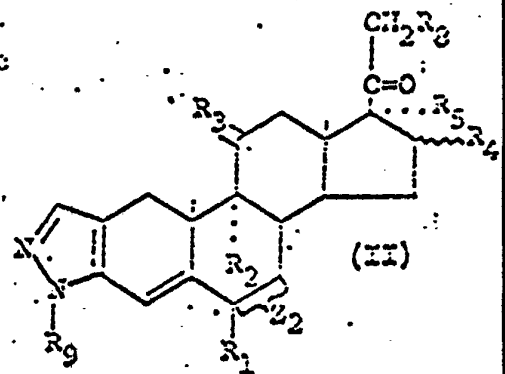
10

El vehículo de esta invención es particularmente adecuado para uso con esteroides anti-inflamatorios tópicos representados por las fórmulas I, II y III.

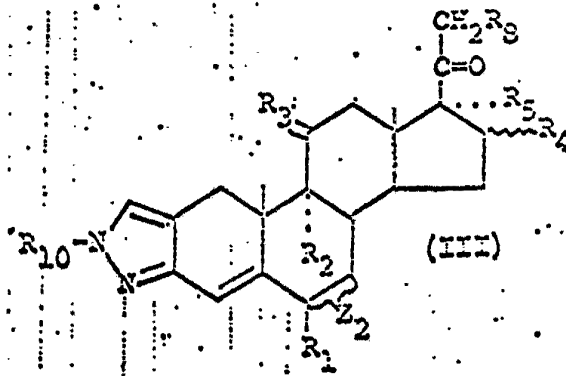
15



20



25



30

370758

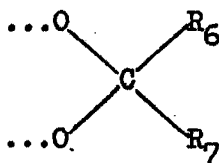


1 donde R¹ es hidrógeno, metilo, fluor o cloro y cuando Z₂ es un enlace sencillo, R¹ puede estar orientado ya sea en α o β; R₂ es hidrógeno, cloro o fluor; R₃ es ceto o R₃¹ donde R₃¹ es hidrógeno, hidroxilo, cloro o fluor; ...H

5 R₄ es hidrógeno, metilo hidroxilo o sus ésteres convencionalmente hidrolizables; R es hidrógeno, hidroxilo, sus ésteres hidrolizables convencionales, o cuando se toma junto con

R₄:

10

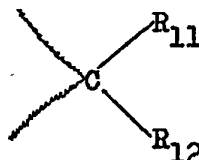


donde R₆ es hidrógeno o alquilo de hasta 8 átomos de carbono y R₇ es hidrógeno o un grupo alquilo o arilo de hasta 8 átomos de carbono; R₈ es hidroxilo, sus ésteres hidroliza-

15

bles convencionales, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, 4'-alcoxi(inferior)-tetrahidropiran-4'-iloxi, alcoxi inferior, cicloalcoxi inferior, cicloalqueniloxi inferior, cloro o fluor; R₉ y R₁₀ son hidrógeno, metilo, fenilo, clorofenilo, fluorfenilo, metilfenilo o metoxifenilo (los grupos fenilo sustituidos llevan preferentemente la sustitución en la posición para); cada uno de los radicales R₁₁ y R₁₂ es hidrógeno, cloro o flúor; cada uno de Z₁ y Z₂ es un enlace sencillo, un doble enlace o

25



30

Los términos "alquilo (inferior)" y sus derivaciones que aparecen en las definiciones anteriores y en cualquier otra parte de la presente invención se refieren a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, inclu

370758

22



1 sive, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, amilo, hexilo y similares.

El término "éster convencional hidrolizable" como se usa aquí, denota aquellos grupos éster hidrolizables
5 empleados convencionalmente en la técnica de los esteroides; de preferencia los derivados de ácidos carboxílicos hidrocarbonados o ácidos fosfóricos y sus sales. El término "ácido carboxílico hidrocarbonado" define los ácidos carboxílicos hidrocarbonados sustituidos y no sustituidos. Estos ácidos
10 pueden estar saturados completamente o poseer diversos grados de insaturación (incluyendo la aromática), pueden ser de cadena lineal, ramificada, o de estructura cíclica y de preferencia contener de 1 a 12 átomos de carbono. Además pueden estar sustituidos con grupos funcionales, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi conteniendo hasta 6 átomos de carbono,
15 aciloxi conteniendo hasta 12 átomos de carbono, nitro, amino, halógeno, etc., unidos a la cadena principal hidrocarbonada. Así, los ésteres convencionales hidrolizables típicos incluidos dentro del alcance del término y de la presente invención son acetato, propionato, butirato, valerato, caproato, enantato, caprilato, pelargonato, acrilato, undecenoato, fenoxiacetato, benzoato, fenilacetato, difenilacetato, dietilacetato, trimetilacetato, t-butilacetato, trimetilhexanoato, metilneopentilacetato, ciclohexilacetato,
20 ciclopentilpropionato, adamantato, glicolato, metoxiacetato, hemisuccinato, hemiadipato, hemi- β, β -dimetilglutarato, acetoxiacetato, 2-cloro-4-nitrobenzoato, aminoacetato, dietilaminoacetato, piperidinoacetato, β -cloropropionato, tricloroacetato, β -clorobutirato, monofosfato, fosfato dibencílico, fosfato monobencílico, fosfato bencil-sódico, fosfato

370758



1969

1 benzil-ciclohexilamónico, fosfato fenil-sódico, fosfato
etil-sódico, fosfato di-p-nitrobencílico, fosfato o-metoxi-
fenil-sódico, fosfato p-cianobencil-ciclohexil amónico, fos-
fato fenacil-sódico, fosfato o-carbometoxifenil-bencílico,
5 etc.

En el término "arilo" están incluidos los gru-
pos arilo, aralquilo, alcarilo, tales como fenilo, p-cloro-
fenilo, p-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, tolilo, etilfe-
nilo, etc.

10 La línea ondulada (¿) designa e incluye ambas
configuraciones α y β .

Los esteroides anti-inflamatorios anteriores
han sido descritos previamente en las Patentes Norteameri-
canas como por ejemplos las núms. 3,365,446, 3,067,194,
15 3,364,203, y 3,053,838.

Los éteres 4'-alcoxi (inferior)-tetrahidropiran-
4'-ilicos éteres se preparan a partir de los correspondien-
tes hidroxí-compuestos haciendo reaccionar estos últimos ba-
jo condiciones sustancialmente anhidras con un exceso de
20 4'-alcoxi(inferior)-5',6'-dihidro-2H-pirano. La reacción se
efectúa en presencia de una pequeña cantidad de un cataliza-
dor ácido tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfó-
nico, éterato de trifluoruro de boro, etc, ya sea solo o
25 junto con un disolvente orgánico inerte, tal como benceno,
éter dietílico o similares, a una temperatura comprendida
aproximadamente entre 0°C y 80°C durante unos 5 minutos a
48 horas, dando así los correspondientes 21-(4'-alcoxi(infe-
rior)tetrahidropiran-4'-iloxi) éteres.

30 Antes de la reacción anterior, deben protegerse
los grupos hidroxilo fácilmente eterificables diferentes

370758



1 de los grupos hidroxilo en C-21, v.g. el grupo 16 α -hidroxi.
Dicho grupo se debe acilar selectivamente por ejemplo por
reacción con anhídrido acético en piridina, siendo la canti-
5 dad de anhídrido acético suficiente para acilar ambos gru-
pos hidroxilos en C-16 y C-21. La hidrólisis del diacetato
en metanol con menos de un equivalente molar de carbonato
sódico en agua da el 16-acetoxi-21-hidroxi-derivado que pue-
de separarse por ejemplo por cromatografía convencional so-
bre alúmina neutra. Después de la esterificación anterior,
10 los grupos acetoxi protectores se pueden eliminar tratando
el éster en una solución metanólica de hidróxido potásico.

Los medicamentos tópicos anti-inflamatorios an-
teriores se mezclan a fondo con la base en cantidades tera-
peúticamente efectivas. La concentración particular del me-
15 dicamento en la base variará dependiendo de la actividad
particular del esteroide usado, considerado en combinación
con el estado y el sujeto que está siendo tratado. En general,
las cantidades terapéuticamente efectivas de estos compues-
tos pueden ser tan bajas como de 0,00001% en peso o inferio-
20 res, por ejemplo. En algunos casos, tan altas como de 5%
en peso de esteroide o si se desea, mayores.

Se ha encontrado que la base medicamentosa de
esta invención es inesperadamente superior a los vehículos
conocidos con anterioridad para el uso con corticoides tó-
25 picos conocidos, por ejemplo, el acetónido de fluocinolona
(6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona) y el correspondiente 21-acetato
(6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-
acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona). En pruebas preliminares
30 se ha observado que estos medicamentos tienen algunas veces

370758



1969

1 mayor actividad en comparación con su actividad a la misma concentración en vehículos conocidos previamente.

Esta invención se ilustra además por los siguientes Ejemplos específicos, pero no limitativos.

5

EJEMPLO 1

Los ingredientes siguientes se mezclan a 90°C y se enfrían a la temperatura ambiente con buena agitación.

| <u>Fórmula</u> <u>Ingredientes</u> | <u>Concentración, % en peso</u> | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|----------|----------|
| | <u>A</u> | <u>B</u> | <u>C</u> |
| 10 Alcohol cetílico | 7,35 | 9,50 | 12,60 |
| Alcohol estearílico | 6,30 | 8,00 | 9,45 |
| Alcohol behenílico | 11,55 | 12,00 | 13,65 |
| Propilenglicol(1) | 74,80 | 70,50 | 64,30 |
| 15 (1) 1,2-propilendiol. | | | |

Se ha hallado que estas composiciones tienen la untabilidad, la penetrabilidad y el poder disolvente requeridos para el uso con medicamentos tales como esteroides, anestésicos, antisépticos, antibióticos, etc.

20

EJEMPLO 2

Se ha hallado que las composiciones del Ejemplo 1, tienen mayor plasticidad y uniformidad cuando se mezclan con polietilenglicol y/o hexanotriol para proporcionar las siguientes fórmulas:

25

Fórmula D

| <u>Ingredientes</u> | <u>Concentración, % en peso</u> |
|-------------------------|---------------------------------|
| Alcohol cetílico | 1,75 |
| Alcohol estearílico | 7,00 |
| Alcohol behenílico | 12,25 |
| 30 Polietilenglicol (1) | 5,00 |

370758



| | | |
|---|--------------------------|---------------------------------|
| 1 | <u>Ingredientes</u> | <u>Concentración, % en peso</u> |
| | 1,2,6-hexanotriol | 6,00 |
| | Propilenglicol (2) | 68,00 |
| | (1) peso molecular 6000. | |
| 5 | (2) 1,2-propilendiol | |

EJEMPLO 3

Se ha encontrado que la adición de ácidos grasos saturados y/o amidas grasas que tienen por lo menos 16 carbonos, a los ingredientes de Fórmula D proporcionan un vehículo con mejores características de almacenamiento a temperaturas elevadas. Al preparar cada una de las fórmulas siguientes; se mezclan los ingredientes, excepto el propilenglicol, con agitación a 80-85°C, y luego se mezclan con el propilenglicol a una temperatura de 90-95°C. Después se deja enfriar la mezcla a la temperatura ambiente con buena agitación.

| | | <u>Concentración, % en peso</u> | |
|----------------|--------------------------|---------------------------------|----------|
| | | <u>E</u> | <u>F</u> |
| <u>Fórmula</u> | <u>Ingredientes</u> | | |
| 20 | Alcohol cetílico | 1,75 | 1,75 |
| | Alcohol estearílico | 3,50 | 7,00 |
| | Alcohol behenílico | 12,25 | 9,75 |
| | Acido esteárico | 3,50 | --- |
| | Estearamida | --- | 4,00 |
| 25 | Polietilenglicol (1) | 5,00 | 5,00 |
| | 1,2,6-hexanotriol | 6,00 | 6,00 |
| | Propilenglicol (2) | 68,00 | 66,50 |
| | (1) peso molecular 6000. | | |
| | (2) 1,2-propilendiol | | |

30

EJEMPLO 4

370758



1

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3, se encontró que es apropiada una fórmula basada completamente en el alcohol estearílico como alcohol monohídrico saturado. Los ingredientes de esta fórmula se dan a continuación.

5

Fórmula G

| <u>Ingredientes</u> | <u>Concentración, % en peso</u> |
|----------------------|---------------------------------|
| Alcohol estearílico | 30,0 |
| Propilenglicol (1) | 70,0 |
| (1) 1,2-propilendiol | |

10

EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3, se pueden preparar satisfactoriamente las siguientes formulaciones.

15

| <u>Designación de la Fórmula</u> | <u>Concentración, % en peso</u> | | | | |
|----------------------------------|---------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | <u>H</u> | <u>I</u> | <u>J</u> | <u>K</u> | <u>L</u> |
| <u>Ingredientes</u> | | | | | |
| Alcohol estearílico | 25 | 25 | 28 | 25 | 25 |
| Acido esteárico | 5 | 5 | -- | 5 | 5 |
| Polietilenglicol (1) | -- | 5 | 5 | -- | 5 |
| Hexanotriol (2) | -- | 5 | 5 | -- | 5 |
| Monosteárate de sorbitano | -- | -- | 2 | -- | -- |
| Propilenglicol (3) | 70 | 60 | 60 | -- | 40 |
| Polietilenglicol (4) | -- | -- | -- | 70 | 20 |
| (1) peso molecular, 6000 | | | | | |
| (2) 1,2,6-hexanotriol | | | | | |
| (3) 1,2-propilendiol | | | | | |
| (4) peso molecular, 400 | | | | | |

25

EJEMPLO 6

30

En este ejemplo, se mezclan 0,25 g. de 6X, 9X-

370758

22



1 difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxi-
 5 prena-1,4-dien-3,20-diona, con 100 g. de la Fórmula A, Ejem-
 plo 1, para formar una mezcla anti-inflamatoria altamente
 efectiva. El esteroide se disuelve en 680 g. de propilengli-
 col a 90-95 $^{\circ}$ C y después se mezcla con una mezcla de los
 otros ingredientes a 80-85 $^{\circ}$. La mezcla se enfria a la tempe-
 ratura ambiente con buena agitación, se mezcla con el resto
 del propilenglicol, calentado a 45 $^{\circ}$ C, se deja reposar y se
 10 desairea durante la noche, se mezcla suavemente y se envasa
 en recipientes apropiados.

La mezcla se somete a ensayo y se halla que
 es resistentes a los hongos y bacterias como sigue. Los or-
 ganismos de ensayo usados en el estudio fueron:

| | <u>Bacterias</u> | <u>ATCC No.</u> |
|----|----------------------------|-----------------|
| 15 | Pseudomonas aeruginosa | 10145 |
| | Proteus vulgaris | 881 |
| | Staphylococcus aureus | 6538 |
| | Bacillus cereus | 11778 |
| | <u>Hongos</u> | |
| 20 | Aspergillus niger | 9642 |
| | Penicillium luteum | 9644 |
| | Candida albicans | 10231 |
| | Tricophyton mentagrophytes | 9533 |

El procedimiento de ensayo es el siguiente:

25 Los cultivos de caldo de 24 horas de las bac-
 terias mencionadas se preparan en caldo de Fosfato de Trip-
 tosa. Los hongos crecen en Medio Líquido de Sabouraud. Jus-
 tamente antes de llevar a cabo el ensayo, se realiza una
 dilución de 1:100 de todos los organismos de ensayo con el
 30 medio específico como diluyente. Inmediatamente se mezclan

370758



AGO. 1969

1 0,01 ml. de cada organismo diluido con una porción de 15 ml.
del material de ensayo. Las muestras de ensayo inoculadas
con la mezcla de bacterias se incuban a 37°C, y las porcio-
nes inoculadas con la mezcla de hongos se incuban a la tem-
5 peratura ambiente. Después de 48 horas y de dos semanas de
contacto, las muestras se retiran y se depositan en placas
en un medio apropiado usando la técnica normal de dilucio-
nes en serie.

10 Se halla que los compuestos son efectivos con-
tra ambos cultivos de bacterias y hongos combinados después
de dos días y dos semanas de exposición.

La repetición del procedimiento con 6 α ,9 α -di-
fluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-
1,4-dien-3,20-diona, da los mismos resultados.

15

EJEMPLO 7

Los esteroides usados en el Ejemplo 6 (0,25 g.)
se mezclan con 1000 gm. de cada una de las Fórmulas B, C,
D, E, F, G, H, I, J, K y L por el procedimiento general des-
crito en el Ejemplo 6, disolviendo el esteroide en el disol-
20 vente glicólico antes de ser mezclado con los otros compo-
nentes. Las composiciones de productos son resistentes a
los hongos y bacterias cuando se prueban por el procedimien-
to descrito en el Ejemplo 6.

EJEMPLO 8

25

Cuando se mezclan unas cantidades de 0,25, 0,5
y 1,0 g de los siguientes esteroides anti-inflamatorios,
con 1000 g de cada uno de los vehículos descritos en los
Ejemplos 1 a 5, inclusive, son efectivos para el tratamien-
to tópico de la inflamación.

30

9 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20



370758

- 1 diona,
- 9 α -fluor-11 β , 21-dihidroxi-16 β -metil-17 α -valeroxipregna-1, 4-
- dien-3, 20-diona,
- 17 α , 21-dihidroxi-16 β -metil-17 α -valeroxipregna-4-en-3, 11, 20-triona,
- 5 17 α -hidroxi-21-acetoxipregna-4-en-3, 11, 20-triona,
- 21-hidroxi-16 β -metil-17 α -valeroxipregna-4-en-3, 20-diona,
- 21-acetoxipregna-4-en-3, 20-diona,
- 21-pivaloxipregna-4-en-3, 20-diona,
- 9 α -fluor-11 β , 21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien-3, 20-
- 10 diona,
- 9 α -fluor-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien-
- 3, 20-diona-21-fosfato sódico,
- 6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
- pregna-1, 4-dien-3, 20-diona,
- 15 6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-21-
- acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-diona,
- 6 α -metil-9 α -fluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien-3, 20-
- diona,
- 6 α -fluor-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien, 3, 20-diona,
- 20 6 α -fluor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-16 β -metil-
- pregna-4-en-3, 20-diona,
- 6 α -fluor-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-16 β -metil-
- pregna-1, 4-dien-3, 20-diona,
- 11 β , 17 α -dihidroxi-21-acetoxipregna-4-en-3, 20-diona,
- 25 6 α -metil-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona,
- 6 α -metil-11 β , 17 α -dihidroxi-21-acetoxipregna-1, 4-dien-3, 20-
- diona,
- 6 α -fluor-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1, 4-dien-
- 3, 20-diona,
- 30 6 α -fluor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-21-acetoxipregna-1, 4-

370758



1969

- 1 dien-3,20-diona,
6 α -fluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-21- valeroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
11 β ,17 α ,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
5 11 β ,17 α -dihidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
17 α ,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
17 α -hidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-
diona,
10 9 α -fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-21-acetoxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
9 α -fluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
6 α -fluor-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-hi-
droxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
15 6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-17 α -valeroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-
dien-3,20-diona,
20 6 α ,7 α -difluormetilen-11 β ,17 α ,21-trihidroxipregn-4-en-3,20-
diona,
6 α -fluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-
diona, y
6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-
25 cloropregna-1,4-dien-3,20-diona.

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes:

370758



REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de un vehículo medicamentoso, sustancialmente anhidro, que consiste en mezclar en cualquier orden, con agitación constante y a la temperatura ambiente o a temperatura elevada enfriando después hasta la temperatura ambiente sin dejar de agitar, los siguientes ingredientes:

5

(a) de 15 a 45 partes en peso de un alcohol graso saturado conteniendo de 16 a 24 átomos de carbono,

10

(b) de 45 a 85 partes en peso de un disolvente glicólico,

(c) de 0 a 15 partes en peso de un plastificante compatible,

15

(d) de 0 a 15 partes en peso de un agente de copulación compatible y

20

(e) de 0 a 20 partes en peso de un penetrante, estando la composición resultante sustancialmente libre de petrolato, aceite mineral, alcoholes grasos monohídricos y ácidos grasos insaturados y alcoholes monohídricos, ácidos grasos y amidas grasas conteniendo menos de 16 átomos de carbono.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las proporciones empleadas son las siguientes:

25

(a) de 20 a 35 partes en peso de un alcohol graso saturado conteniendo de 16 a 24 átomos de carbono,

(b) de 55 a 80 partes en peso de un disolvente glicólico,

(c) de 2 a 10 partes en peso de un plastificante compatible,

30

(d) una concentración de un agente de copulación su-

370758¹⁶



1 eficiente para impedir la exudación visible del disolvente glicólico de la composición después de permanecer durante 48 horas a 45°C y

(e) de 0 a 10 partes en peso de un penetrante.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el disolvente glicólico es propilenglicol, un polietilenglicol con un peso molecular de 100 a 800, dipropilenglicol o sus mezclas.

10 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el plastificante compatible es un polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 800 y 20.000, hexanotriol, sorbitol, glicerol o sus mezclas.

15 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente de copulación compatible es un ácido graso conteniendo de 16 a 24 átomos de carbono, una amida grasa de 16 a 24 átomos de carbono, un monoéster de ácido graso con alcoholes alifáticos o sus mezclas.

20 6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN VEHICULO MEDICAMENTOSO".

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veinticinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 Agosto 1969
BERNARDO UNGRIA

P.P.