



Nº 421.299

INT. CIA. COFC, AG/K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX (U.S.A.) INC.

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO,

California 94304, USA.

ENUNCIADO: UN METODO DE PREPARACION DE UN VEHICULO
FARMACEUTICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 313.431 del 8.12.72

"

" 413.965 del 8.11.73



-701

1

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere al método para preparar medicamentos y a vehículos para los mismos. En las representaciones preferidas, la presente invención se refiere a las preparaciones de medicamentos donde la potencia química del medicamento se estabiliza por períodos de tiempo prolongados mediante dispersión o disolución del medicamento en un vehículo de mono- o polo-alquilenglicol dialquilado que contiene opcionalmente un antioxidante para el vehículo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

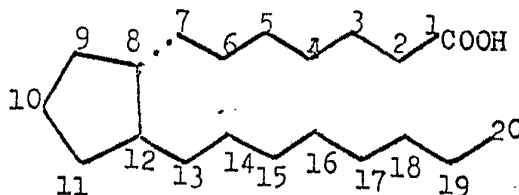
20

25

30

El uso de los alquilenglicoles o mono-alquil éteres de los mismos, ya sea solos o en combinación con otros componentes, como vehículos para medicamentos, tales como esteroides o prostaglandinas, son bien conocidos. Ver por ejemplo, Patente británica No. 1,133,800; Patente Sudafricana No 70/04245; y Patentes norteamericanas Nos. 2,600,344, 2,856,329, 3,069,322, 3,592,930 y 3,673,213. Sin embargo, tales vehículos, en general, no poseen el requisito de estabilizar las propiedades del medicamento. Esto es, después de un tiempo de almacenamiento relativamente corto, la potencia química del medicamento activo se degrada en forma significativa hasta un punto tal que la preparación, si se toma al nivel de dosis recomendado, puede ser de actividad insuficiente para lograr el propósito terapéutico deseado.

En la presente invención es de particular interés la familia de materiales conocida como prostaglandinas. Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos hidroxilados de cadena de 20 átomos de carbono, relacionados químicamente, que tienen el esqueleto básico del ácido prostanoico:



Acido prostanoico

Las prostaglandinas que tienen un grupo hidroxilo en la posición C-11 y un grupo ceto en la posición C-9 se conocen como las series PGE. Aquéllas que tienen un oxhidrilo en vez del grupo cetónico en la posición C-9 se conocen como serie PGF y se designan además por un sufijo α o β para indicar la configuración del grupo oxhidrilo en la posición C-9. Los compuestos naturales son los compuestos α -hidroxil sustituidos. Pueden contener diferentes grados de insaturación en la molécula, particularmente en las posiciones C-5, C-13 y C-17, la insaturación se indica también por un sufijo. Así, por ejemplo, PGE₁ se refiere a un ácido prostanoico que tiene un enlace de olefina trans en la posición 13.

Para una reseña sobre prostaglandinas y la definición de prostaglandinas primarias, ver por ejemplo, S. Bergstrom, Recent Progress in Hormone Research 22 pp. 153-175 (1966) y Science 157, 382 (1967) por el mismo autor.

Usando la nomenclatura aceptada, las prostaglandinas de las series PGE, PGF, PGA y PGB se nombran como sigue:

- PGE₁: ácido 11 α , 15 α -dihidroxi-9-ceto-13-prostenoico,
- PGE₂: ácido 11 α , 15 α -dihidroxi-9-ceto-5,13-prostadienoico,
- PGE₃: ácido 11 α , 15 α -dihidroxi-9-ceto-5,13,17-prostatrienoico,
- PGF₁: ácido 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-13-prostenoico,



- 1 PGF₂: ácido 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-5,13-prostadienoico,
PGA₁: ácido 15 α -hidroxi-9-ceto-10,15-prostadienoico,
PGA₂: ácido 15 α -hidroxi-9-ceto-10,13,17-prostatrienoico,
PGB₁: ácido 15 α -hidroxi-9-ceto-8,13-prostadienoico y
5 PGB₂: ácido 15 α -hidroxi-9-ceto-10,13,17-prostatrienoico.

Las prostaglandinas están distribuidas extensa-
mente en tejidos de mamíferos y se han aislado en muy peque-
ñas cantidades a partir de fuentes naturales. Además se han
preparado varias prostaglandinas naturales por síntesis quími-
ca; ver por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), J.
10 Am. Chem. Soc. 92, 2586 (1970), J. Am. Chem. Soc. 93, 1489-
1493 (1971) y referencias allí citadas, W.P. Schneider et
al, J. Am. Chem. Soc. 90, 5895 (1968), U. Axen et al, Chem.
Commun., 303 (1969), y W. P. Schenider, Chem. Commun. 304
15 (1969).

Debido a la variedad extraordinaria de propie-
dades biológicas y farmacéuticas que exhibe esta familia de
compuestos, se ha enfocado un gran interés en los mismos.
Es sabido, sin embargo, que las prostaglandinas en general,
20 y específicamente las PGE₂, son desde un punto de vista quí-
mico, relativamente inestables. Ver, por ejemplo, Brummer
J. Pharm. Pharmac. 23, 804 (1971), y Karim et al, European
J. Pharmacol. 4, 416 (1968). Sería conveniente, por lo tan-
to, tener una preparación de prostaglandina donde ésta se es-
25 tabilice por medio del vehículo.

PROPOSITOS DE LA INVENCION

El propósito principal de esta invención es -
proporcionar nuevos vehículos para preparaciones de medicamen-
tos.

30 Un objeto más de esta invención es proporcionar



1 nuevos vehículos para medicamentos que, además de servir co-
mo un vehículo para el medicamento, estabiliza la potencia -
química del mismo por un período de tiempo prolongado.

5 Un objeto adicional de esta invención es propor-
cionar mono- y poli-alquilenglicoles dialquilados como vehí-
culos para preparaciones de medicamentos.

Un objeto más de esta invención es proporcionar
preparaciones de medicamentos que tengan un mono- o poli-al-
quilenglicol dialquilado como el vehículo para el mismo.

10 Un objeto más de esta invención es proporcionar
nuevas preparaciones farmacéuticas, substancialmente anhi-
dras, que contienen un mono- o poli-alquilenglicol dialquila-
do, como el vehículo y por lo menos un material de prosta-
glandina.

15 Un objeto adicional de esta invención es proveer
de preparaciones de medicamentos que tienen mono- o poli-al-
quilenglicoles dialquilados como el vehículo para los mis-
mos y donde la potencia química del medicamento se estabili-
za por períodos de tiempo prolongados mediante el uso de di-
20 cho vehículo de alcohol dialquilado.

25 Un objeto adicional de esta invención es propor-
cionar preparaciones de prostaglandinas substancialmente an-
hidras donde la potencia química del material de prostaglan-
dina se estabiliza mediante el uso de un mono- o poli-alqui-
lenglicol dialquilado como el vehículo para la preparación.

30 Un objeto más de la presente invención es pro-
porcionar una preparación de aspirina substancialmente anhi-
dra donde la potencia química de la aspirina se estabiliza
mediante el uso de un vehículo de mono- o poli-alquilengli-
col dialquilado.



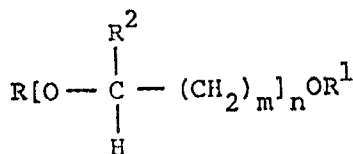
1 Un objeto más de la presente invención es propor-
2 cionar nuevas preparaciones farmacéuticas substancialmen-
3 te anhidras que contienen un medicamento, un mono- o poli-al-
4 quilenglicol dialquilado como un vehículo para el mismo, y
5 por lo menos un antioxidante para el glicol.

Estos y aún más propósitos, aspectos y ventajas
de la presente invención serán evidentes tomando en cuenta
la exposición detallada siguiente.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

10 Lo anterior y aún más otros objetos, aspectos y
11 ventajas de la presente invención se logran, de acuerdo con
12 esto, mezclando una cantidad farmacéuticamente activa de un
13 medicamento activo con un mono- o poli-alquilenglicol dial-
14 quilado incluyendo opcionalmente un antioxidante para el ve-
15 hículo de glicol. En una representación específica, por ejem-
16 plo, la combinación de PGE₂ con el éter dimetílico del polie-
17 tilenglico 550 ha mostrado un alto grado de estabilidad quí-
18 mica después de almacenamiento por un período de tiempo pro-
19 longado a una temperatura arriba de la ambiente.

20 El mono- o poli-alquilenglicol dialquilado de la
21 presente invención se pueden representar por la fórmula es-
22 tructural siguiente:



26 donde R y R¹ son alquilo inferior, R² es alquilo inferior o
27 hidrógeno, m es un número de 1 a 6, y n es un número de 1 a
28 un número muy grande, tal como 500, de modo que el peso mo-
29 lecular del vehículo de glicol puede ser hasta de 20,000,



1 poco más o menos.

El término "poli-alquilenglicol" se propone también para incluir aquellos glicolres dialquilados en donde las unidades de $[O-C(R^2)H-(CH_2)_m]$ varían en el número de átomos de carbono en todo el esqueleto de la cadena del polímero. Por ejemplo, el término se propone para incluir glicoles dialquilados que tienen alternativamente unidades de $(O-CH_2-CH_2)$ y $(O-CH_2-CH_2-CH_2)$ en la cadena del polímero. Son posibles otras variaciones, y, por lo tanto, son propuestas para incluirse dentro del campo de la presente invención.

Como se usa en esta especificación, el término "alquilo inferior" se refiere a ambos grupos de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-amilo, n-hexilo, y los semejantes.

Los vehículos de glicol dialquilado ilustrativos incluyen, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano (i.e., glima), diglima, triglima, tetraglima, éter dimetílico del polietilenglicol-350, éter dimetílico del polietilenglicol-550, éter dimetílico del polietilenglicol-750, etc., donde los números tales como 350, 550, y 750, se refieren al promedio aproximado del peso molecular del vehículo de polietilenglicol. Dependiendo del vehículo utilizado y su peso molecular (o promedio del peso molecular), el vehículo, y la preparación farmacéutica correspondiente serán líquidos, semi-sólidos o ceras o sólidos a temperatura ambiente. También están propuestas las mezclas de glicoles dialquilados de diferentes peso molecular para su uso en la presente invención. Como se describe después con más amplitud, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar una o di-



1 versas formas de dosificación.

5 Los glicoles dialquilados de bajo peso molecu-
lar (es decir, glima, diglima, triglima y tetraglima) son -
materiales conocidos. Sin embargo, los glicoles dialquila-
dos de alto peso molecular, del orden de aproximadamente -
350 a 20,000 se toman en cuenta como materiales nuevos. Son
útiles, como se estableció anteriormente, como vehículos pa
ra preparaciones farmacéuticas.

10 Los mono- o poli-alkuilenglicoles dialquilados
de la presente invención son vehículos satisfactorios para
una extensa variedad de medicamentos activos, como se demos-
trará después, y además, se han indicado para estabilizar -
la potencia o actividad química de cuatro medicamentos dis-
tintos, es decir, PGE_2 y aspirina dietanolamida del ácido -
oleico y cloramfenicol, un antibiótico. Sin embargo, el ve-
hículo de glicol dialquilado está sujeto en sí mismo a oxi-
dación indeseable y preferiblemente debe incluir una mínima c
cantidad, en general de aproximadamente 0,01% a 1,0%, de uno
o más oxidantes para proteger la estabilidad química del ve
hículo en sí mismo. El antioxidante se puede eliminar si la
preparación farmacéutica es de otra manera estable por el -
período de tiempo deseado o requerido. Los antioxidantes -
ejemplares incluyen galato de propilo, vitamina E, hidroxiqui
nona, hidroxicomarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, aci
do ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, áci
do tiodipropiónico y sus ésteres, ditiocarbamatos, hidro-
xianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT) pre
firiéndose con una mezcla de 50-50 (en peso) de hidroxiani-
sol butilado e hidroxitolueno butilado.

30 Además, el vehículo de glicol dialquilado debe



1 ser tan puro como factible técnica o económicamente. En par-
ticular, debe estar substancialmente exento de peróxidos -
y/o de otros productos de oxidación que tiendan, en las can-
tidades presentes en el vehículo, a interferir con el mismo
5 y/o estabilizar las propiedades. El glicol dialquilado se
puede preparar por alquilación de ambos grupos hidroxí termi-
nales de un precursor apropiado (por ejemplo, un polietilen-
glicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 325 o
725). Esto se logra tratando el precursor con sodio metálico
10 y después haciendo reaccionar la mezcla resultante con un -
haluro de alquilo, tal como yoduro o cloruro de metilo y
separando, de acuerdo con técnicas convencionales, el produc-
to de glicol dialquilado deseado.

15 El medicamento que puede utilizarse en las pre-
paraciones de la presente invención incluye agentes terapéu-
ticos para aplicación tópica que comprende antibióticos ta-
les como tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina,
cloramfenicol, gramicidina, candicidina, nistatina y semejan-
tes; anestésicos tales como benzocaína, xilocaína y semejan-
20 tes; analgésicos tales como aspirina, ácido 2-(6-metoxi-2-
naftil)propiónico, y semejantes; ésteroides que tienen acti-
vidad anti-inflamatoria u otra benéfica, tales como 6 α , 9 α -
-difluoro-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxipregna-
1,4-dien-3,20-diona, 9 α , 11 β -21-tricloro-6 α -fluoro-16 α ,
25 17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona, y aque-
llos descritos en la patente norteamericana 3,592,930 que -
se incorpora aquí parcialmente como referencia y semejan-
tes; prostaglandinas que existen en forma natural o sintéti-
ca, tales como PGE₂, PGF₂ α , las otras prostaglandinas a -
30 las que nos referimos anteriormente, y semejantes; dietano



1 lamida del ácido palmítico; dietanolamida del ácido oleico;
antihistaminas; antibactericidas y fungicidas; etc.

5 La incorporación del medicamento en el vehículo
es de acuerdo con técnicas estandar y prácticas comunes en
el campo farmacéutico, por ejemplo, como se describe en Re-
mington's Practice of Pharmacey, 12^a Edición por Martin y
Cook, Mach Publishing Company (1961). Por ejemplo, en cier-
tos casos al formular farmacéuticamente mezclas de FGE₂ con
10 los vehículos de esta invención, sería aconsejable conducir
dicha formulación bajo nitrógeno o una atmósfera no oxidan-
te para excluir el oxígeno que puede tener un efecto adver-
so en la estabilidad por tiempo prolongado de las formulacio-
nes resultantes.

15 La relación del medicamento a la del vehículo
de glicol dialquilado puede variar, dependiendo de la con-
centración del medicamento deseado en la forma de dosis -
unitaria final. Sin embargo, la preparación en general debe
contener una cantidad terapéuticamente efectiva del medica-
mento, usualmente alrededor de 0,001%-10%, balanceando subs-
20 tancialmente el vehículo de glicol dialquilado. Al formular
la preparación, debe tenerse cuidado de seleccionar un méto-
do que elimine substancialmente el agua de la misma para ha-
cerla substancialmente anhidra. Los métodos que no eliminan
substancialmente el agua no son aconsejables puesto que la
25 retención de agua en la preparación dará por resultado una
reducción de la actividad o potencia de la preparación en -
un período de tiempo prolongado. La retención o la eleva-
ción de una cantidad mínima de agua, hasta aproximadamente
5%, es en cuanto a todos los casos prácticos, inevitable y
30 por lo tanto, no es inconveniente. Sin embargo, es preferi



1 ble mantener la cantidad de agua residual al nivel práctico
 más bajo y sin duda a un nivel que no disminuye las ventajas
 dadas por la presente invención.

5 Como se indicó anteriormente, la presente inven
 ción es aplicable para el uso de una gran variedad de medi-
 camentos como el componente farmacéuticamente activo de las
 preparaciones de la presente invención, tales como por ejem
10 plo, las prostaglandinas que existen en forma natural o sin
 tética establecidas específicamente con anterioridad. Se ha
 mostrado que el vehículo de esta invención tiene propieda-
 des de estabilización con respecto a determinados medicamen
 tos. Algunos de dichos medicamentos, incluyendo ciertas -
 prostaglandinas, son más estables que otros, al grado de que
15 el efecto de estabilización del vehículo de glicol dialquil-
 lado puede ser correspondientemente disminuido. No obstan-
 te, la combinación del glicol dialquilado y un medicamento
 relativamente estable está considerada para incluirse den-
 tro del campo de la presente invención. Al grado que cuan-
20 do el medicamento particular es relativamente inestable quími-
 camente, como por ejemplo es la PGE_2 , se ha encontrado que
 el glicol dialquilado mejora la estabilidad química del me-
 dicamento durante períodos prolongados de almacenamiento a
 temperatura superior a la ambiente.

25 La preparación final debe tener, o ajustarse a
 un pH que proporcione la estabilidad óptima necesaria para
 un componente activo dado, Por ejemplo, el pH de una formu-
 lación de PGE_2 debe ajustarse a aproximadamente 4-5 (que se
 determina de una solución acuosa al 10% de la formulación)
 si la formulación es para estabilidad prolongada. El ajus-
30 te del pH puede hacerse con cualquier ácido o base adecua-
 do, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético, ácido benzoí



1 co, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y los semejantes.

Ya sea al tiempo de la producción inicial de la
preparación de la presente invención, o algún tiempo subse-
cuente a esto, la preparación puede formularse en una varie-
5 dad de composiciones farmacéuticas o veterinarias y, como
tales, pueden administrarse en una amplia variedad de formas
de dosis adecuadas para administración entérica, parenteral
o tópica. Tales composiciones pueden contener un solo medica-
mento como el único componente activo o se puede utilizar una
10 combinación de medicamentos farmacéuticamente compatibles.
Por lo tanto, la preparación se administra típicamente como
una composición farmacéutica que contiene el o los medica-
mentos farmacéuticamente activos y/o una sal de los mismos
farmacéuticamente aceptable, el glicol dialquilado y, opcio-
15 nalmente, uno o más antioxidantes o tóxicos para el vehículo
de glicol. Si se desea, puede utilizarse un vehículo adicio-
nal o adyuvantes en la preparación de composiciones farma-
céuticas. La composición farmacéutica administrable puede -
tomar la forma de cremas, ungüentos, tabletas orales o vagi-
20 nales, supositorios rectales o vaginales, preparaciones en-
capsuladas, candelillas, alimentos premezclados, preferi-
blemente en formas de dosis unitarias para simple adminis-
tración de dosis precisa. Puesto que los vehículos de esta
invención son generalmente líquidos o semi-líquidos, depen-
25 diendo del peso molecular de los mismos, las formas de ad-
ministración preferidas son cremas, ungüentos, supositorios
y soluciones. Los vehículos sólidos auxiliares, no tóxicos
que pueden usarse en unión con el glicol dialquilado para
preparaciones de tabletas incluyen, por ejemplo, calidades
30 farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de -



1 magnesio, sacarina. sódica, talco, bisulfito de sodio y se-
 semejantes. Las composiciones líquidas farmacéuticamente admi-
 nistrables pueden formularse, por ejemplo, utilizando un ve-
 hículo de glicol dialquilado líquido produciendo en esta -
5 forma una solución. Un concentrado líquido se puede prepa-
 rar mezclando un medicamento en una cantidad mayor que la
 que se pretende administrar eventualmente con un material -
 de glicol dialquilado líquido. Antes de su uso, el concen-
 trado se diluye a la concentración deseada del medicamento,
10 por ejemplo, mezclando con más glicol dialquilado o solu-
 ción salina estéril. Si se desea, la composición farmacéuti-
 ca para administración puede contener también cantidades me-
 nores de substancias auxiliares no tóxicas tales como agen-
 tes humectantes o emulsionantes, agentes buffer de pH, y los
15 semejantes, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de -
 sorbitán, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos para
 preparar tales formas de dosis son conocidos o serán evi-
 dentes, para aquellos peritos en este arte.

DESCRIPCION DE REPRESENTACIONES ESPECIFICAS

20 La siguiente descripción específica se da para
 permitir a aquellos peritos en esta técnica comprender con
 más claridad y practicar la presente invención. No debe con-
 siderarse como una limitación del campo de la invención, si
 no solamente como ilustrativa y representativa de la misma.

EJEMPLOS 1 - 14

25 La solubilidad (expresada como mg. de medicamen-
 to por ml. de vehículo) a 30°C de catorce medicamentos di-
 ferentes en éter dimetílico del poli-etilenglicol-550 se -
 da en la tabla siguiente:

30



TABLA I

Ejemplo	Medicamento	Solubilidad (mg./ml.)
1	6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona.	6,5
2	9 α ,11 β ,21-tricloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona	1,5
3	PGE ₂	2,0
4	PGF ₂ α	36,0
5	dietanolamida del ácido palmítico	2,7
6	ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico	50,0
7	aspirina (ácido acetilsalicílico)	120,0-
8	benzocaína	111,0
9	xilocaína	57,0
10	cloramfenicol	70,0
11	gramicidina	4,4
12	tetraciclina	125,0
13	clorhidrato de oxitetraciclina	0,34
14	clorhidrato de clortetraciclina	0,416

EJEMPLO 15

Se prepara una solución que tiene 0,5 g. de aspirina y 0,05% de BHA por 1,0 g. de éster dimetílico del poli-etilenglicol-750 y se guarda a 80°C. La descomposición de la aspirina se mide contra el tiempo. El tiempo para el 10% de descomposición es de 27 horas. Esto refleja - aproximadamente una estabilidad de 30 meses a 25°C. Esto -



1 puede compararse con un informe publicado [Jun et al, J. -
 Pharm. Sec. Vol. 61,1160 (1972)] el cual indica que el tiem
 po para el 10% de descomposición de la aspirina en varios -
 polietilenglicoles a 80°C es de 2 horas reflejando una es-
 5 tabilidad a 25°C de solamente 3 1/2 meses.

EJEMPLO 16

Se prepara una formulación que tiene 1 mg. de PGE₂
 por ml. de 1,2-dimetoxietano. Después de 12 días de almace-
 namiento a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la PGE₂ ma
 10 nifiesta el 100% de su actividad inicial.

EJEMPLO 17

Se prepara una solución que tiene 1 mg. de PGE₂
 por ml. de éter dimetílico del trietilenglicol. Después de
 5 días de almacenamiento a 60°C bajo una atmósfera de nitró
 15 geno, la PGE₂ manifiesta el 100% de su actividad inicial.

EJEMPLO 18 - 25

Se preparan las formulaciones siguientes que tie
 nen 1 mg. de PGE₂ por ml. de éter dimetílico de polietilen-
 glicol - 550 y el o los materiales adicionales establecidos
 20 después. También se da el porcentaje de actividad de la -
 PGE₂ después de almacenamiento durante 7 días a 80°C.

Ejemplo	Material(es) Adicional(es)	Actividad
18	0,05% ácido cítrico, 0,025% de BHA, y 0,025% de BHT (sellado bajo aire)	99%
25	19 Igual que 18, excepto sellado bajo nitrógeno	91%
	20 Igual que 18, excepto 0,1% de ácido cítrico	82%
	21 Igual que 20, excepto sellado bajo nitrógeno	86%
30	22 Igual que 18	87%



Ejemplo	Material(es) Adicional(es)	Actividad
23	Igual que 19	87%
24	0,05% de ácido cítrico y 0,05% de BHA (sellado bajo aire)	81%
25	Igual que 24, excepto sellado bajo nitrógeno	99%

EJEMPLO 26

Se prepara una formulación que tiene 1 mg. de PGE₂, 0,01% de ácido edético, 0,01% de BHA y 0,01% de BHT por ml. de éter dimetílico del polietilenglicol-550 y se sella en una ampolleta bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 18 días de almacenamiento a 80°C, la PGE₂ demuestra el 100% de su actividad inicial.

EJEMPLOS 27 - 29

Se preparan las formulaciones siguientes - que tienen 1 mg. de PGE₂ por ml. de éter dimetílico del polietilenglicol-550 y el o los materiales adicionales establecidos abajo, y después se sellan en ampolletas individuales bajo atmósfera de nitrógeno. Se da el tiempo (t₉₀) para el 10% de descomposición de PGE₂ cuando se almacena a 80°C. También se da el t₉₀ correspondiente para una formulación que tiene 1 mg. de PGE₂ por ml. de polietilenglicol-400, se sellan también bajo atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo	Material(es) Adicional(es)	t ₉₀
	(PGE ₂ en PEG 400)	20 horas
27	0,1% ácido cítrico	7,1 días
28	0,01% ácido cítrico	8,8 días
29	0,01% de BHA, 0,01% de BHT, y 0,01% de EDTA	no descompuesto después de 18 días



1 Por comparación, 1 mg. de PGE₂ y 1 ml. de polietilenglicol-400 demuestra el 54% de actividad de PGE₂ después de almacenamiento durante 2 meses a 45°C; 0,2 mg. de PGE₂ en 2,7598 g. de polietilenglicol-4,000 demuestra el 70% de actividad de PGE₂ después de almacenamiento durante 6 meses a temperatura ambiente y 72% de actividad de PGE₂ después de almacenamiento durante 3 meses a 45°C; un supositorio de 0,2 mg. de PGE₂ en 2,7298 g. de una base que comprende el 2% de polietilenglicol-4,000 y 98% de polietilenglicol 1,000 demuestra el 62% de actividad de PGE₂ después de almacenamiento durante 6 meses a temperatura ambiente; una formulación de PGE₂ en polietilenglicol-400 demuestra el 73% de actividad de PGE₂ después de 4 meses a temperatura ambiente; y una formulación de PGE₂ en polietilenglicol-4,000 demuestra el 82% de actividad de PGE₂ después de 5 meses a temperatura ambiente.

EJEMPLO 30

20 Se prepara una formulación conteniendo 1 mg. de PGE₂ por ml. de éter dietílico del polietilenglicol-750 y 0,025% de BHA y 0,025% de BHT.

EJEMPLO 31

25 Se prepara una formulación que tiene 1 mg. de PGE₂ por ml. de éter dipropílico del polietilenglicol-550, 0,025% de BHA y 0,025% de BHT.

EJEMPLO 32

Se prepara una formulación que tiene 1 mg. de PGE₂ por ml. de éter dimetílico del propilenglicol, y 0,025% de BHA y 0,025% de BHT..

EJEMPLO 33

30 Se prepara una solución que tiene 2 mg. de



1 dietanolamida del ácido oleico por ml. de 1,2-dimetoxieta-
no conteniendo 0,025% de BHT y 0,025% de BHA. Después de 5
semanas a 80°C; la oleamida demuestra el 96% de su activi-
dad inicial. Esto refleja aproximadamente una estabilidad
5 de 3-4 años a 25°C. In vitro, este compuesto inhibe la lipa-
sa y, por lo tanto, puede tener utilidad como una prepara-
ción anti-acné.

EJEMPLO 34

Se prepara una formulación que tiene 100 mg.
10 de aspirina por ml. de éter dimetílico del polietilengli-
col-350, se sella en una ampolleta bajo aire, y se almace-
na a 80°C. El tiempo para el 10% de descomposición (t_{90}) es
de 24 horas. Esto manifiesta aproximadamente una estabili-
dad de 30 meses a 25°C. Así, este Ejemplo describe la pre-
15 paración de una formulación líquida de aspirina que es esta-
ble por períodos largos de tiempo a, o aproximadamente la
temperatura ambiente.

EJEMPLO 35

Se prepara una formulación que tiene 5 mg.
20 de dietanolamida del ácido palmítico por ml. de éter dime-
tílico del polietilenglicol-350, se sella en una ampolleta
bajo aire y almacena a 80°C. La formulación queda sin des-
componerse después de 14 días. Se obtiene el mismo resulta-
do con una formulación que contiene adicionalmente 0,05% de
25 BHA.

EJEMPLO 36

Se prepara una formulación que tiene 0,5 mg.
de cloramfenicol por ml. de éter dimetílico del polietilen-
glicol-350, y 0,05% de BHA, se sella en una ampolleta bajo
30 aire, y almacena a 80°C. Después de 2 y 5 días de almacena



1 miento, el cloramfenicol demuestra el 95% y 66%, respectiva
mente, de su actividad inicial a cero tiempo. Esto refleja
una estabilidad a temperatura ambiente de por lo menos un
año. Por comparación cuando se utiliza polietilenglicol-400
5 en lugar del vehículo dialquilado, el cloramfenicol demues-
tra el 50% y menos del 20% después de 2 y 5 días, respectiva
mente a 80°C.

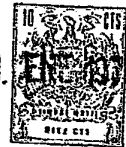
EJEMPLO 37

10 Se prepara una formulación que tiene 0,5 mg.
de nistatina por ml. de éter dimetílico del polietilengli-
col-350, y 0,05% de BHA, se sella en una ampolleta bajo aire,
y almacena a 80°C. Después de 2 y 5 días de almacenamiento,
la nistatina demuestra el 56% y menos que el 40%, respecti-
vamente, de su actividad inicial a cero tiempo. Por compara-
15 ción, cuando se utiliza polietilenglicol-400 en lugar del
vehículo dialquilado, hay una descomposición total (es de-
cir, pérdida de actividad) solamente después de 2 días a -
80°C. Por lo tanto, el éter dimetílico del polietilenglicol-
350 tiene un efecto de estabilidad sobre la nistatina cuan-
do se compara con el polietilenglicol-400.

20 Puede verse, por lo tanto, (partiendo de los
Ejemplos 15-29 y 33-36 acerca de esto) que la incorporación
de la aspirina, dietanolamida del ácido oleico o palmítico,
cloramfenicol o una prostaglandina, particularmente PGE₂, en
25 un vehículo de glicol dialquilado de la presente invención,
estabiliza, por un período de tiempo prolongado, la poten-
cia química del medicamento particular.

Para una exposición del significado de los
datos aquí presentados, y la extrapolación de los mismos pa-
ra la estabilidad a temperatura ambiente, debe hacerse re

30
H



1 ferencia, por ejemplo, a Kennon, "Use of Models in Deter-
ming Chemical Pharmaceutical Stability", J. of Pharm. Scien-
ces, 53, 815-818 (julio, 1964).

5 Aún cuando la presente invención ha sido descrita
con referencia a representaciones específicas de la misma,
debe ser evidente para aquellos peritos en esta materia que
pueden hacerse varios cambios y pueden ser sustituidos los
equivalentes sin apartarse de la intención verdadera y cam-
po de la misma. Además pueden hacerse muchas modificaciones
10 para adaptar una situación particular, material o composición
de sustancias, proceso, paso o pasos de proceso o bien el
presente objetivo a la intención de esta invención sin apar-
tarse de sus instrucciones esenciales.

15 En resumen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1. Un método de preparación de un vehículo farma-
ceutico que consiste en combinar, en condiciones tales que
la cantidad final de agua en el vehículo farmacéutico sea
inferior al 5%.

(a) una cantidad mayoritaria de un mono o polial-
quilenglicol dialquilado, y

25 (b) una cantidad minoritaria de por lo menos un
antioxidante para dicho glicol dialquilado;
estando dicho vehículo substancialmente desprovisto de peró-
xidos y otros productos de oxidación en cantidades que in-
terfieren con el vehículo o con las propiedades de estabili-
zación del mismo.

30 2. Un método según la reivindicación 1, en donde
dicho glicol dialquilado es un éter dimetílico de un polieti

30
29



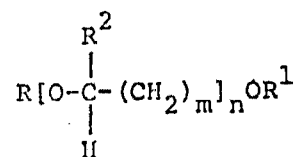
1 lenglicol.

3. Un método según la reivindicación 2, en donde dicho glicol dialquilado tiene un peso molecular de 350 a 750 aproximadamente.

5 4. Un método según la reivindicación 1, en donde dicho glicol dialquilado es el 1,2 dimetoxietano.

5. Un método según la reivindicación 1, en donde dicho glicol dialquilado es un éter dimetílico de trietilen glicol.

10 6. Un método según la reivindicación 1, en donde dicho glicol dialquilado tiene la fórmula:



15 donde R y R¹ son independientemente alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R² es hidrógeno o un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, m es un número de 1 a 6, y n es un número de 1 a un número muy grande, de modo que el peso molecular de dicho glicol dial-
20 quilado es hasta aproximadamente de 20,000.

7. Un método según la reivindicación 6, en donde R y R¹ son metilo.

8. Un método según la reivindicación 6, en donde R y R¹ son metilo y R² es hidrógeno.

25 9. Un método según la reivindicación 1, en donde dicho antioxidante está seleccionado del grupo que consiste de galato de propilo, vitamina E, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y mezclas de los mismos.

10. Un método según la reivindicación 1, en donde dicho vehículo incluye aproximadamente de 0,01% a 1,0% de



1 dicho antioxidante.

5 11. Un método según la reivindicación 1, en donde dicho vehículo incluye aproximadamente 0,025 % de hidroxianisol butilado y aproximadamente 0,025% de hidroxitolueno butilado.

12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN METODO DE PREPARACION DE UN VEHICULO FARMACEUTICO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintidos páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 diciembre 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25