

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	451906	AI
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION	27 SET 1976	

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	Serial 622.129		14-10-75		Estados Unidos

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			B01D , B01D		

54	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para recuperar la sal L-arginínica de PGF ₂ como un sólido de libre flujo.

71	SOLICITANTE (ES)
	THE UPJOHN COMPANY. (Sociedad de EE.UU.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
KALAMAZOO, Michigan (EE.UU.)

72	INVENTOR (ES)
	Walter MOROZOWICH. (De EE.UU.)

73	TITULAR (ES)
	THE UPJOHN COMPANY.

74	REPRESENTANTE
	D. Carlos ROEB UNGEHEUER.



1

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Se expone la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$, con un proceso para preparar una forma sólida de libre flujo de la misma. Además, se describe la preparación y uso de esta sal en la regulación del estro de animales domésticos.

5

DESCRIPCION DE LA INVENCION

10

La presente invención hace concreto el descubrimiento sorprendente e inesperado de que una nueva composición de materia, la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$, es sumamente útil como un regulador del estro en animales domésticos. Además, la presente invención contiene el descubrimiento sorprendente e inesperado de un nuevo proceso que es útil en preparar una forma sólida hidrosoluble de libre flujo de la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$. Esta forma sólida se adapta fácil y convenientemente para preparar formulaciones inyectables de la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

15

20

La $\text{PGF}_{2\alpha}$ y algunas de sus sales metálicas, de amonio, amina y de amonio cuaternario son conocidas en la materia de ser potentes agentes farmacológicos como por ejemplo, las descritas en la Patente de E.U.A. 3,706,789. Además, las sales sólidas cristalinas de libre flujo de $\text{PGF}_{2\alpha}$ son también conocidas de ser agentes farmacológicos similarmente útiles como se describe en la Patente de E.U.A. 3,703,544. Finalmente, otras sales aminas de $\text{PGF}_{2\alpha}$ se describen en las Patentes de E.U.A. 3,673,213; 3,845,111 y 3,708,492.

25

Algunas sales de aminoácidos básicos de ácidos

30



1 carboxílicos son conocidas en la materia. Por ejemplo, las sales
L-arginínica y L-lisina de algunos derivados de ácido prostanico
son generalmente descritas en la Patente de E.U.A. 3,872,107,
Offenlegungsschrift Alemana 2,355,324 (Derwent Farmdoc CPI 40258V)
5 y Patente Belga 807,385 (Derwent Farmdoc CPI 39929V).

Finalmente, es conocido en la materia el uso de la sal
THAM de PGF_{2α} en la regulación del estro de animales domésticos.
Ver, por ejemplo; Lauderdale, J. W., J. Anim. Sci. 35:426 (1972);
Lauderdale, J. W., y col., J. Anim. Sci. 38:964 (1974); Miller,
10 R.A., y col., J. Anim. Sci. 41:369 (1975); y Hafez, Ed.,
Reproducción de Animales de Granja, tercera Edición, Lea y Febizer,
(1974), páginas 432-436 y las referencias allí citadas que
describen el método de administración y el efecto de la inyección
subcutánea o intramuscular de la sal tris(hidroxiamino)metano
15 (THAM) de PGF_{2α} en el ciclo del estro de animales domésticos y
expone el efecto deseable y útil de dicha actividad.

Al preparar la nueva sal L-arginínica de PGF_{2α} para uso
en la regulación del estro, es sumamente deseable obtener primero
20 dicha sal como un sólido hidrosoluble de libre flujo para
facilitar más tarde el manipuleo, pesado y otros aspectos de la
formulación farmacológica. En consecuencia, la presente invención
proporciona un nuevo método para recuperar la sal L-arginínica
de PGF_{2α} como un sólido hidrosoluble de libre flujo.
25

El nuevo proceso para preparar la sal L-arginínica de
PGF_{2α} y luego la recuperación de esta sal como un sólido hidro-



1

soluble de libre flujo, consiste en:

5

(1) (a) poner en contacto $\text{PGF}_{2\alpha}$ y L-arginina en un solvente orgánico polar o (b) disolver una sal de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en una mezcla de agua y un solvente orgánico polar y pasar la solución resultante por una resina de intercambio iónico cargada con L-arginina, preparando de este modo una solución que contiene la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$; y

10

(2) recuperar por precipitación con un no solvente una forma sólida de libre flujo de la sal de la etapa (1).

15

Ejemplos de solventes orgánicos polares útiles en el proceso anterior son los alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol, etanol, los propanoles o los butanoles; amidas, por ejemplo, dimetilformamida; u otros compuestos orgánicos relativamente polares (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano).

20

La primera etapa del proceso antes descrito, la preparación de la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en solución, se obtiene por uno de varios métodos.

25

Por un primer método, una sal conocida de $\text{PGF}_{2\alpha}$, tal como la sal sódica, la sal trietilamina o semejante, se pasa por una resina de intercambio iónico cargada con cationes de L-arginina, formando de este modo la sal L-arginínica. Para este propósito un medio solvente adecuado es agua en combinación con un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol) o un solvente orgánico polar como los anteriormente indicados.

30



1

Aquellas resinas de intercambio iónico que son útiles en el presente proceso son intercambiadores de cationes con resinas tipo fenólico, poliestireno o acrílico que evidencian grupos de ácidos sulfónico, fosfórico o carboxílico. Además, puede emplearse como un soporte del intercambio iónico una carboximetilcelulosa o sulfoetilcelulosa o fenoxietilcelulosa.

5

10

Las sales de PGF_{2u} aquí usadas sobre las resinas, son conocidas o se preparan fácilmente por métodos convencionales. Por ejemplo, la sal sódica se prepara neutralizando la PGF_{2u} con un equivalente de hidróxido de sodio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente agua-alcohol facilitando el uso directo del producto en la resina.

15

Por un segundo método, la solución que contiene la sal L-arginínica de PGF_{2u} se prepara mezclando PGF_{2u} y L-arginina con vigorosa agitación. Solventes de reacción preferidos son los alcoholes inferiores, aunque también se emplean los solventes orgánicos polares antes descritos.

20

Después de la preparación de la solución anterior de la sal L-arginínica de PGF_{2u} , la recuperación de la sal como un sólido hidrosoluble de libre flujo, se efectúa eliminando primero prácticamente toda el agua. De este modo, en soluciones que contienen agua, el solvente se evapora hasta sequedad, seguido por solución del residuo seco en un solvente orgánico polar seco (libre de agua) o prácticamente seco como se describe anteriormente. Para este propósito el solvente preferido es un alcohol inferior.

25

30



27

3466

1

Por lo tanto, cuando se emplea uno de los métodos anteriores, se prepara la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en una solución seca de un solvente orgánico polar. Luego la recuperación de la sal se efectúa por el agregado lento de la solución de la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ a un volumen grande de un no solvente orgánico (para la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$). Por ejemplo, se prefiere usar 10-200 volúmenes de no solvente orgánico por cada volumen de solución de sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$. El no solvente orgánico preferido es acetonitrilo, aunque son así mismo útiles otros no solventes como sería aparente al perito en la materia. Por ejemplo, los hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno), hexano, benceno o cualquier compuesto orgánico substancialmente no polar es un no solvente útil; sin embargo, con la condición de que todos los no solventes aquí empleados deben ser esencialmente miscibles con el solvente orgánico polar anteriormente seleccionado.

5

10

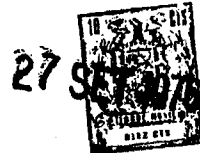
15

20

25

Como un aspecto más de la recuperación, el agregado lento de la solución salina al no solvente orgánico es precedido opcionalmente por el agregado de una pequeña cantidad del no solvente orgánico a la solución salina. Debe tenerse cuidado de evitar la formación de soluciones turbias o soluciones con otras características físicas indeseables (por ejemplo, formación de espuma) y en consecuencia este agregado debe limitarse a alrededor de un volumen igual de no solvente como solvente orgánico polar.

30



1

Después del agregado al no solvente orgánico, preferiblemente acompañado por agitación moderada, el producto aparece como un precipitado finamente dividido que puede recuperarse por técnicas convencionales (por ejemplo, filtración).

5

El producto del proceso anterior, aunque se recupera como un producto hidrosoluble de libre flujo de color blanco, puede presentar cambios indeseables en las propiedades físicas (por ejemplo, pérdida de la propiedad de libre flujo) por exposición prolongada a humedad atmosférica elevada. En consecuencia es necesario tener cuidado de evitar dicha exposición para mantener las propiedades físicas óptimas antes y durante la formulación. Técnicas convencionales, por ejemplo, almacenamiento en recipientes herméticos, representan técnicas protectoras adecuadas.

10

15

20

Para la formulación de la forma inyectable farmacológicamente útil de la sal, la sal se combina opcionalmente con amortiguadores requeridos y luego se diluye hasta la concentración deseada con agua o solución salina. El margen de pH deseado es 7-9, preferiblemente siendo alrededor de 8.

25

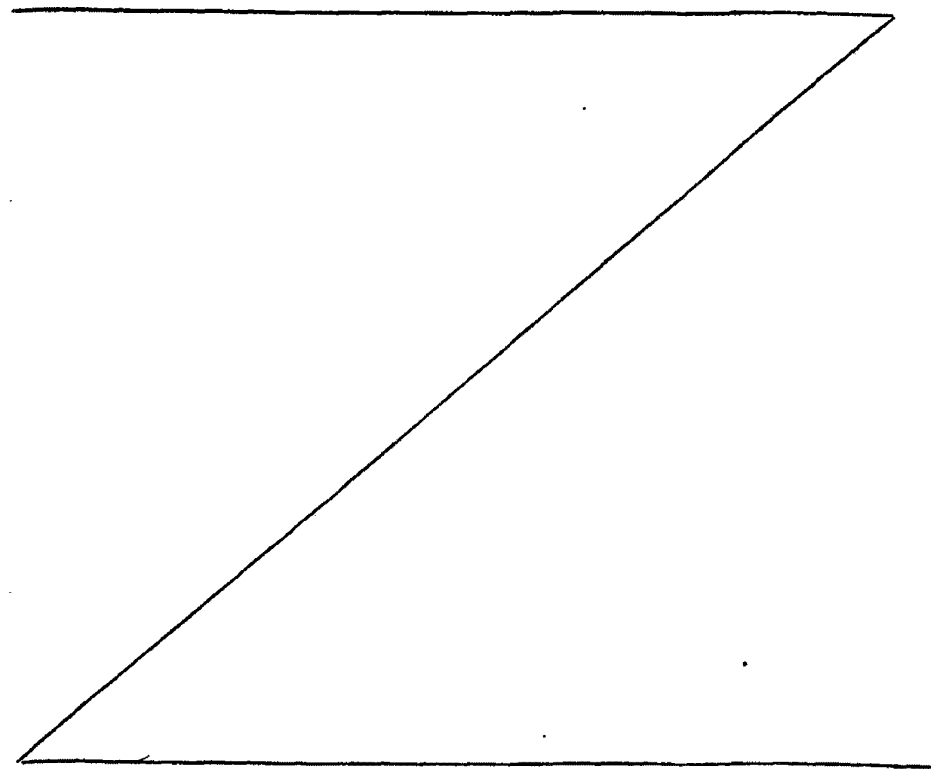
La formulación inyectable luego se emplea en la regulación del estro por inyección intramuscular o subcutánea de una solución que contiene 0.1 a 100 mg del anión $\text{PGF}_{2\alpha}$, dependiendo la dosis exacta del tamaño, tipo y peso del animal tratado. Ver las referencias antes citadas para los planes posológicos típicos, métodos de administración y efectos de tratamiento.

30

1
5
10
15
20
25
30

La preparación de la forma sólida de libre flujo de la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$, se describe en el siguiente ejemplo:

Se disuelven $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2.143 g) y L-arginina (1.010 g) en 10 ml de metanol con vigorosa agitación. La solución resultante se diluye con 10 ml de acetonitrilo y luego se deja gotear sobre 500 ml de acetonitrilo con agitación moderada. Se forma un precipitado el cual se aísla por filtración en una atmósfera de nitrógeno. El filtrado se lava con acetonitrilo y se seca con nitrógeno durante 30 minutos para obtener 2.748 g de producto. El punto de fusión es 45.0-55.1°C.





1

N O T A

5

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

10

1.- Procedimiento para recuperar la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ como un sólido de libre flujo, de una solución seca de la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en un solvente orgánico polar, caracterizado porque consiste en:

15

(1) agregar lentamente la solución seca a un no solvente orgánico para la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$, con lo cual se forma un precipitado; y

(2) aislar el precipitado.

20

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en preparar además la solución seca de la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ mezclando $\text{PGF}_{2\alpha}$ y L-arginina en un alcohol inferior.

25

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el alcohol inferior es metanol.

30

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el no solvente orgánico para la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ es acetonitrilo.



1

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el no solvente orgánico para la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ es acetonitrilo.

5

6.- "Procedimiento para recuperar la sal L-arginínica de $\text{PGF}_{2\alpha}$ como un sólido de libre flujo".

10

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

27 SET 1976
CARLOS ROEB
R. F.
Fdo.: Pedro Matamorón

15

20

25

30