

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 480.597	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 16 Mayo 1979	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 20175/78	32 FECHA 17 Mayo 1978	33 PAIS Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 177/00	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO DE ESTABILIZAR UN COMPUESTO ACTIVO FRENTE A LA HIDROLISIS DEL RESTO ENOL-ETER DEL MISMO"		
71 SOLICITANTE (S) THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED (Case A578)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 183-193 Euston Road, Londres, N.W.1., Inglaterra		
72 INVENTOR (ES) Ian Seymour Watts y Peter Hugh Marsden		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.893)		

jga

**POOR
QUALITY**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen prostaciclina (PGI_2 , PGX), 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetilprostaciclina, o sus sales aceptables en farmacia.

5 La prostaciclina y sus sales son importantes en medicina humana y práctica veterinaria, ya que tienen poderosa acción antiagregante sobre las plaquetas de la sangre, y también aceleran la curación de heridas y previenen, o tienen efecto terapéutico sobre, las úlceras de estómago.

10 El efecto antiagregante sobre las plaquetas de la sangre es útil, por ejemplo, para evitar o mitigar la formación de trombos o embolias durante la circulación extracorpórea de la sangre, p.ej. en diálisis renal y derivación cardiopulmonar.

15 Sin embargo, una dificultad experimentada con la prostaciclina y sus sales es que la prostaciclina y sus sales son inestables, especialmente en solución acuosa, y se transforman rápidamente en 6-oxo- $\text{PGF}_{1\alpha}$ y sus sales, que son casi inactivas farmacológicamente y que tienen pocas, si es que tienen alguna, de las actividades beneficiosas de la prostaciclina y sus sales.

20 Se sabe que la prostaciclina y sus sales son más estables en medios alcalinos que en medios ácidos o neutros. Aunque se ha obtenido algún perfeccionamiento de la estabilidad usando tampón tris en solución alcalina, la prostaciclina se ha descompuesto aún rápidamente. Esto ha significado que la prostaciclina se ha tenido que preparar muy poco antes del uso, por ejemplo, por infusión intravenosa, y que la actividad farmacológica de la solución ha

30

cambiado considerablemente mientras ha estado esperando para ser usada. Esto ha hecho difícil el controlar la infusión tan cuidadosamente como es de desear.

5 Se ha hallado ahora, sorprendentemente, que se puede obtener un marcado perfeccionamiento de la estabilidad disponiendo la prostaciclina, 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetilprostaciclina, o una sal α de la misma, preferiblemente la sal sódica (denominados en lo sucesivo "compuesto activo"), en asociación con un vehículo tamponizador aceptable en farmacia y basado en un aminoácido como
10 ácido tamponizador principal en el tampón. El compuesto activo y el tampón pueden estar en asociación en estado sólido, y en solución en un disolvente, usualmente agua. Cuando el compuesto activo y el tampón están en solución, el
15 pH medido es el de la solución que contiene dichos compuesto activo y tampón, y dicha formulación o tampón tiene preferiblemente un pH de al menos 9.

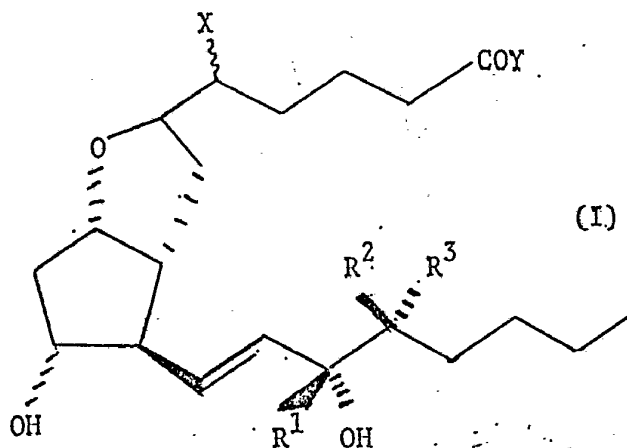
Si el compuesto activo y el tampón están en asociación en estado sólido, por valor del pH del tampón o de la formulación se quiere decir el pH medido por cualquiera
20 de las siguientes maneras. Si el sólido es una solución congelada, el pH medido es el de la solución resultante de descongelar la solución congelada. Para otros estados sólidos, el pH medido es el de la solución resultante de disolver
25 el compuesto activo asociado y tampón en agua para inyecciones que tiene un valor del pH de 7. Para el caso particular de un residuo liofilizado de tal solución, el pH medido es el de la solución resultante de disolver una muestra del residuo en el volumen mínimo de agua para inyecciones,
30 que tiene un valor del pH de 7, requerido para producir una

solución transparente.

En el estado sólido, la liofilización de tal solución da como resultado una estabilidad perfeccionada del compuesto activo. La liofilización se puede efectuar de manera usual, por ejemplo en una ampolla o vial. La solución también se puede congelar y almacenar a, por ejemplo, -20°C , para uso como inyección congelada o para diluir al descongelar.

Se ha de entender que tal solución, y todas las soluciones a que se alude en lo sucesivo, para fines medicinales, son soluciones estériles.

La prostaciclina y sus análogos, en particular la 15-metilprostaciclina y 16,16-dimetilprostaciclina, y una sal de una de ellas, se pueden preparar por métodos descritos en la solicitud de patente británica pendiente nº 19384/76, de los mismos autores que la presente, para la preparación de compuestos de estructura análoga. Entre ellos se incluyen la deshidrohalogenación de un compuesto de fórmula (I):



20

25

30

donde X es bromo o yodo; Y es OH, NHR^4 u OR, siendo R alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o un catión aceptable en farmacia, tal como sodio, siendo R^4 alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono; R^1 , R^2 y R^3 se eligen independientemente entre hidrógeno y alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo, con una base; por ejemplo, cuando R^1 es hidrógeno R^2 y R^3 son ambos metilo, y viceversa;

y convirtiendo si es necesario el compuesto resultante, en el que Y es NHR^4 u OR, siendo R y R^4 alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, en el compuesto activo deseado.

El aminoácido para uso en el tampón está preferiblemente exento de azufre, y el aminoácido más preferido es la glicina, especialmente porque está fácilmente disponible y, si se prepara por síntesis, no se necesita resolver ópticamente; pero también se pueden usar otros aminoácidos, tales como valina, alanina y arginina.

La concentración total de aminoácido (es decir, incluyendo sus sales) en el tampón es preferiblemente lo más baja que sea consistente con la obtención de un tampón estable, p.ej. en el intervalo de 0,02M a 0,03M, de preferencia aproximadamente 0,025M, ya que la presencia de demasiado aminoácido tiende a reducir la estabilidad del compuesto activo aumentando la fuerza iónica de una solución del compuesto activo y tampón asociados. El aminoácido ha de ser lo suficientemente soluble para proporcionar la necesaria capacidad de tamponización.

Si hay cloruro sódico presente en una solución del tampón, como se prefiere, la cantidad añadida no debe

ser tal que la solución sea inaceptable en farmacia. La concentración molar de cloruro sódico es de preferencia aproximadamente la misma que la del aminoácido. Demasiado cloruro sódico aumentaría indeseablemente la fuerza iónica de una solución del compuesto activo y tampón asociados, y afectaría adversamente a la estabilidad del compuesto activo. También pueden estar presentes otras sales, p.ej. cloruro potásico, si ellas o sus cantidades son aceptables en farmacia.

10 El pH del tampón es preferiblemente 10,2 a 11,6, en especial aproximadamente 10,5, cuando se mide por el método apropiado, como se ha descrito antes.

Como ejemplo de la preparación de una solución tampón según la invención que contiene prostaciclina, se preparó una solución de glicina en agua y que también contenía algo de cloruro sódico. Se añadió a esta solución hidróxido sódico como base, para elevar el pH hasta el nivel deseado, y luego se añadió la prostaciclina.

20 Aunque se usó hidróxido sódico como base en el anterior ejemplo, se puede usar cualquier base que sea suficientemente fuerte para dar una solución tampón del pH deseado. Naturalmente, la base debe ser una que origine una solución aceptable en farmacia, es decir, una que no sea perjudicial para el receptor. La cantidad de aminoácido, por ejemplo glicina, y de base, por ejemplo hidróxido sódico, que se usa debe ser la menor que sea necesaria para estabilizar el compuesto activo durante el periodo de tiempo requerido. El uso de un exceso de cualquiera o de ambos del aminoácido o la base tiene como resultado la retención de agua en un producto liofilizado, lo que provoca el deterioro

del compuesto activo. Sin embargo, el pH de la solución es un factor importante para determinar la aceptabilidad en farmacia. Si la solución tampón se ha de introducir en una máquina, por ejemplo en diálisis renal, el pH puede ser hasta 12 o incluso más, pero si la solución tampón se ha de administrar en gran volumen a una vena, por ejemplo en derivación cardiopulmonar, el pH al entrar en la vena debe estar entonces preferiblemente comprendido entre 8,4 y 9, y para ello el pH de la solución tampón se puede disminuir poco antes del uso.

Otros agentes tamponizadores pueden estar presentes en la solución tampón, pero su cantidad no debe reducir sustancialmente la estabilidad del compuesto activo en la solución. Por ejemplo, puede haber presente algo de carbonato derivado de la prostaciclina, p.ej. la prostaciclina sódica puede contener hasta 5% en peso de carbonato sódico.

Como un compuesto activo es muy activo farmacológicamente, la cantidad necesaria del mismo es muy pequeña; por ejemplo, solo se necesitan unos pocos miligramos para una infusión de una hora a una persona media de 70 kg de peso del cuerpo. La cantidad de compuesto activo presente en una solución tampón dada, antes de liofilizar, depende del uso a que se destine el material liofilizado al reconstituírlo. La reconstitución puede ser con solución tampón exenta de compuesto activo, de manera que la proporción entre compuesto activo y constituyentes tamponizadores puede ser mucho mayor que en la solución usada para administración.

Si se liofiliza una solución que solo contiene

agentes tamponizadores, compuesto activo y cloruro sódico, la resistencia física y el aspecto de la masa liofilizada obtenida no son particularmente satisfactorios. Por tanto, se prefiere incluir un excipiente en la solución tampón, antes de la liofilización de la solución. El excipiente preferido es la mannita. Preferiblemente, la concentración de excipiente es de 25 a 50 mg/ml de solución tampón. Para la mannita, si se usa menos de 25 mg/ml hay una mejora insuficiente de la resistencia y aspecto. Si se usa más de 50 mg/ml hay poca o ninguna mejora adicional, y la estabilidad del compuesto activo puede verse afectada adversamente. El excipiente, en la masa liofilizada, proporciona una matriz de soporte y mejora la resistencia física y el aspecto de la masa. No se pueden usar todos los excipientes; por ejemplo, se deben evitar aquellos que producen excesiva formación de espuma del material reconstituído en el vial de liofilización, p.ej. polivinilpirrolidona. Además, se deben evitar otros que afectan al pH del tampón, p.ej. la propia glicina.

La solución tampón también puede contener, si es deseable, otro material terapéutico además del compuesto activo. Un producto liofilizado también puede contener tal otro material terapéutico, o este se puede añadir a la solución tampón reconstituída. Tal otro material terapéutico puede reemplazar parcial o completamente al excipiente.

El disolvente usado para preparar la solución tampón es preferiblemente agua para inyecciones (European Pharmacopeia), u otro agua adecuada para uso en infusiones o inyecciones. Cuando se reconstituye el material liofilizado para uso, se puede redissolver en agua para inyecciones

que tiene generalmente un valor del pH comprendido entre 5,5 y 7, preferiblemente 7, o en solución tampón de aminoácido que tiene un pH de al menos 9, de preferencia aproximadamente 10,5, o quizá se puede añadir algo de la solución tampón a una solución en agua para inyecciones. La reconstitución del material liofilizado también puede tener lugar disolviéndolo en una base para infusión, tal como solución salina fisiológica adecuada para infusión. También se puede usar glucosa para este fin.

La liofilización de la solución tampón se puede efectuar de cualquier manera usual, disminuyendo el contenido de agua en la masa todo lo que sea conveniente para perfeccionar más la estabilidad del compuesto activo.

La cantidad de compuesto activo requerida para un efecto terapéutico varía con la vía de administración. En general, una dosis adecuada para un mamífero estará comprendida entre 0,01 y 200 mg por kilogramo de peso del cuerpo, convenientemente de 0,01 a 10 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 1,0 mg/kg, y especialmente de 0,2 a 0,5 mg/kg.

La cantidad de compuesto activo presente en una ampolla para administración por infusión estará comprendida entre 0,1 y 1,5 mg/kg, preferiblemente entre 0,5-1,0 mg/kg. Cuando se usa en el hombre, el compuesto activo puede ser varias veces más potente que en otros mamíferos y, por tanto, puede ser deseable usar dosis que estén en los extremos inferiores de los intervalos de dosis antes dados.

Para uso humano y veterinario, puede ser conveniente proporcionar una colección de al menos dos recipientes, por ejemplo, como envase de componentes múltiples; uno de los cuales es un vial o ampolla que contiene una

masa liofilizada del compuesto activo tamponizado, como se ha descrito antes, y otro de los cuales recipientes es un vial o ampolla que contiene una cantidad adicional del tampón, en solución acuosa o liofilizado, que no con-
5 tiene el compuesto activo. Luego se puede reconstituír el producto liofilizado con el tampón acuoso, o bien, cuando el contenido del segundo recipiente está liofilizado, con un diluyente acuoso adecuado procedente de un tercer recipiente. El material reconstituído se puede di-
10 luír luego más, si se requiere, para proporcionar la dosis deseada inmediatamente antes de la administración. Así, una preparación liofilizada de, por ejemplo, 0,5 mg de compuesto activo, a pH 11,5, se puede diluír con 50 o 500 ml de dextrosa acuosa o solución salina que tiene un
15 pH tal que la solución resultante tiene un pH de 10,0 a 10,5.

Por tanto, la presente invención proporciona al menos lo siguiente:

- 20 a) Una solución tampón aceptable en farmacia, que comprende prostaciclina, 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetil prostaciclina o una sal de cualquiera de ellas, y, como ácido tamponizador principal, un aminoácido, teniendo la solución un pH de al menos 9;
- 25 b) Un método para preparar una solución tampón según (a), que comprende poner los ingredientes en solución en un disolvente adecuado;
- c) Un material liofilizado obtenido liofilizando una solución tampón según (a);
- 30 d) Una inyección congelada obtenida congelando una solución tampón según (a);

- e) Una solución adecuada para inyección o infusión, obtenida disolviendo un material liofilizado según (c) en un disolvente adecuado, o descongelando una inyección congelada según (d);
- 5 f) Un método para administrar prostaciclina, 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetilprostaciclina, o una sal de cualquiera de ellas, que comprende administrar una solución según (a), (d) o (e);
- 10 g) Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto activo elegido entre prostaciclina, 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetilprostaciclina y una sal de cualquiera de ellas, en asociación con un tampón aceptable en farmacia, que tiene un pH de al menos 9, y basado en un aminoácido como principal ácido tamponizador en el tampón;
- 15 h) Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto activo elegido entre prostaciclina, 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetilprostaciclina y una sal de cualquiera de ellos, en asociación con un tampón aceptable en farmacia, basado en un aminoácido como agente tamponizador principal.
- 20

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1

25

Se prepararon soluciones estériles que contenían prostaciclina (0,2 y 0,4 mg/ml) y mannita (50 mg/ml) en los siguientes tampones: glicina, arginina, valina, alanina, carbonato y tris. Las concentraciones de los componentes tamponizadores fueron:

30

Tampón de aminoácido: aminoácido 0,025M, cloruro sódico 0,025M e hidróxido sódico, c.s. para pH 10,5.

5 Tampón de carbonato: 448 mg/l de bicarbonato sódico y 1614 mg/l de carbonato sódico.

Tampón de tris: 6054 mg/l de base tris y 2,6 ml de hidróxido sódico 0,1N por litro.

10 Luego se liofilizaron porciones de 5 ml de cada una de estas soluciones, en viales, liofilizando a -40°C y bajo vacío, efectuando un secado de primera etapa a 0°C y secado de segunda etapa a 20°C . El cierre hermético de esos viales se efectuó en atmósfera de nitrógeno. Los productos liofilizados se sometieron luego a un ensayo de almacenamiento acelerado, a la temperatura que se muestra en la Ta

15 bla I. Los productos obtenidos tras los tiempos indicados en la Tabla I se analizaron para determinar su contenido de prostaciclina, por cromatografía líquida de gran comportamiento (CLGC). La CLGC se efectuó en preparaciones liofilizadas reconstituídas en 10 ml de solución de hidróxido de

20 tetrametilamonio al 0,025%.

La columna usada era de acero inoxidable, de 25 cm x 4,2 mm D.I., llena de material de relleno Partisil ODS preparado en el laboratorio, hecho como se indica a conti-

25 nuación. La columna se rellenó usando el método de Webber y McKerrel, J.Chromatog. 122, 243 (1976), empleando tetracloruro de carbono como medio de suspensión.

El material de relleno de la columna se preparó como sigue: se secó Partisil de 10 μm (10 g) a 80°C bajo vacío, durante dos horas y media, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadieron octadeciltriclorosilano (10 ml)

30

y tolueno seco (100 ml), y la solución se trató a reflujo durante tres horas con agitación por espas, usando un condensador de reflujo provisto de tubo protector de cloruro cálcico. Se dejó enfriar la mezcla y luego se filtró a través de un filtro de miliporos de 0,5 μ m. La sílice del filtro se lavó con 250 ml de metanol, suspendiendo continuamente el sólido, y luego con 250 ml de acetona caliente, y se secó a 80°C bajo vacío durante aproximadamente dos horas. El producto (11 g) se trató con trimetilclorosilano (10 ml) como antes, tratando a reflujo durante 45 minutos para dar el producto final.

La fase móvil usada era agua (1200 ml) en la que se disolvieron 5 g de ácido bórico y 7,6 g de tetraborato disódico, y luego se añadió metanol (800 ml). La temperatura usada de la columna era la ambiente, es decir, aproximadamente 25 a 30°C, y el caudal de fase móvil era 3,6 ml/min, y la presión usada era 20 MPa. La detección de los productos se efectuó usando un Pye Unichem LC3 a 205 nanómetros de longitud de onda, 0,16 uaet (unidades de absorbancia a escala total), para soluciones de 0 a 100 μ g/ml.

La cantidad de prostaciclina presente se determinó por medida de la altura pico y comparación con una muestra de referencia de concentración conocida.

Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla I.

TABLA I

Se ensayaron 0,2 mg/ml de prostaciclina.

	Determinación por CLGC (% de prostaciclina que queda)				6 días (144 horas)
	66 horas				
Tampón	7090	6090	5090	3790	2690
Glicina	0	0	3	90	96
Carbonato	0	2	3,5	45	62
Tris	0	0	trazas	trazas	35

TABLA II

Resultados tras 66 horas

Tampon	Determinación por CLCC (% de prostaciclina que queda)	
	509C	379C
Arginina	45	91
Valina	86	93
Alanina	83	97

Se puede ver claramente por las Tablas I y II que a temperaturas de almacenamiento normales, es decir, aproximadamente 37°C o menos, los tampones de aminoácido son superiores a los otros dos tampones ensayados. Aunque el tampón de carbonato es inferior al tampón de aminoácido, está claro que se podría tolerar algo de carbonato en el tampón de aminoácido.

EJEMPLO 2

Inyección liofilizada de prostaciclina (1 mg)

Prostaciclina	1,000 mg
Mannita	50,000 mg
NaCl (0,025M)	2,932 mg
Glicina (0,025M)	3,760 mg
NaOH	c.s. para pH 10,5

Usando el método general dado en el Ejemplo 1, una inyección de 1 mg de prostaciclina que comprendía los anteriores ingredientes se liofilizó dando un residuo que puede contener hasta 5% en p/p de agua.

EJEMPLO 3

Una solución agitada de éster metílico de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (50 mg) en éter (1 ml) se trató con bicarbonato sódico (115,0 mg; 10 equivalentes moleculares) y agua (1 ml), y luego gota a gota durante 2 horas con triyoduro potásico acuoso (0,7 molar; 0,261 ml). Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se agitó con éter y tiosulfato sódico acuoso; la fase etérea se separó, se lavó con agua,

se secó con sulfato de magnesio y se evaporó, dejando una goma amarilla de éster metílico de 5 ξ -yodo-9-desoxi-6 ξ , 9 α -epoxiprostaglandina F_{1 α} .

5 Una solución de éster metílico de 5 ξ -yodo-9-desoxi-6 ξ , 9 α -epoxiprostaglandina F_{1 α} (100 mg) en metóxido sódico metanólico preparado a partir de sodio (46 mg) y metanol seco (0,70 ml), se apartó bajo nitrógeno seco durante 5 horas, y luego se liberó de disolvente bajo alto vacío. El sólido amorfo residual se lavó con benceno, se
10 apartó al aire durante la noche y se agitó con hidróxido sódico acuoso N (0,5 ml), dando una suspensión de agujas finas incoloras. Los cristales se recogieron, se lavaron con unas pocas gotas de hidróxido sódico acuoso N, y se se
15 caron al aire, dando la sal sódica de 9-desoxi-6,9 α -epoxi- Δ ⁵-prostaglandina F_{1 α} . La inhibición de la agregación de plaquetas humanas inducida por ácido araquidónico, a una concentración de 0,2 ng/ml, por esta sal, y su inestabilidad en agua a pH ácido, junto con otra evidencia adicional, son compatibles con la asignación de la configuración
20 (5Z)-5,6-dideshidro-9-desoxi-6,9 α -epoxiprostaglandina F_{1 α} .

El espectro de r.m.n. ¹³C de gran resolución, de una solución de los cristales en sulfóxido de dimetilo-d₆, mostró las 20 resonancias esperadas, cuyos desplazamientos
25 químicos eran enteramente consistentes con la estructura química establecida para la prostaciclina. No se detectaron picos de impurezas.

EJEMPLO 4

Se agitó éster metílico de 5 ξ -yodo-9-desoxi-
-6 ξ ,9 α -epoxiprostaglandina F₁ α (500 ml) con NaOMe meta-
nólico preparado a partir de Na (0,23 g, lo equiv.) y MeOH
(3,5 ml), bajo N₂, a temperatura ambiente durante la no-
5 che; se añadió NaOH acuoso 1N (2,5 ml) a la solución ama-
rilla de reacción, para provocar la hidrólisis del resto
éster, y tras 2 horas se evaporó el metanol bajo vacío a
temperatura ambiente. La solución acuosa residual originó
espontáneamente una masa de agujas finas incoloras de la
10 sal sódica deseada, que se enfrió (0°C), se recogió, se
lavó poco con NaOH acuoso 1N, se secó al aire y se almace-
nó en un tubo tapado; esta sal (383 mg) tenía una ν máx.
(disco de KBr) de 1692 cm⁻¹ (O-C=O) y solo se observaron
veinte resonancias ¹³C a 182,7 (C-1), 158,2 (C-6), 140,0
15 y 134,3 (C-13,14), 100,7 (C-5), 87,5 (C-15), 80,6 y 75,5
(C-9,11), 58,0 (C-12), 49,0, 45,8, 42,4, 41,9, 37,5, 35,8
(C-18), 31,6, 29,9, 29,3, 26,7 (C-19), 18,4 (C-20) ppm,
por TMS en SODM-d₆). El producto era (5Z)-5,6-dideshidro-
-9-desoxi-6,9 α -epoxiprostaglandina F₁ α sódica (sinónimo
20 prostaciclina sódica).

EJEMPLO 5

Se trató éster metílico de 5 ξ -yodo-9-desoxi-6 ξ ,
25 9 α -epoxiprostaglandina F₁ α con 1,5-diazabicyclo-5-noneno
(DBN) a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente,
durante unas pocas horas.

El DBN y yoduro de hidrógeno se eliminaron con-
venientemente por adsorción en una columna de SiO₂, prepa-
30 rada a partir de una suspensión de SiO₂ en EtOAc/Et₃N

50:1, y el éster vinílico se eluyó con el mismo sistema disolvente. Espectroscopía I.R. (película delgada, ν máx. 1738 (CO₂Me) y 1696 cm⁻¹ (-O-C=O), r.m.n. ¹H en C₆D₆-Et₃N, 19:1 (δ 4,22, triplete de tripletes¹², J 6,9 y 1,0 Hz (pro-
5 tón vinílico C-5)), y r.m.n. ¹³C en C₆D₆-Et₃N, 19:1 (las características distintivas fueron resonancias a 159,8 (C-1), 155,8 (C-1), 155,8 (C-6), 137,2 y 130,6 (C-13,14), 95,3 (C-5), 84,1 (C-15), 77,3 y 72,2 (C-9,11) y 51,1. (Es-
ter Me) ppm en TMS).

10 El éter vinílico-éster metílico de (5Z)-5,6-dideshidro-9-desoxi-6,9 α -epoxiprostaglandina se hidrolizó con hidróxido sódico acuoso, dando prostaciclina sódica sintética.

15 EJEMPLO 6

El éster metílico de (5R,6R)-5-yodo-PGI₁ (13,375 g, que contenían aprox. 2% de isómero 5S,6S) se recogió en metóxido sódico metanólico $\frac{1}{2}$ de Na (6,23 g) y MeOH (94
20 ml)₇, a temperatura ambiente, bajo N₂, y se apartó a temperatura ambiente durante la noche. La solución amarilla resultante se trató con NaOH acuoso 1N (70 ml), se filtró el sedimento, se apartó a temperatura ambiente durante 2
25 horas, y se liberó de MeOH en un evaporador Buchi bajo vacío, a temperatura ambiente. El jarabe residual se trató con H₂O (25 ml) y con más NaOH acuoso 1N (80 ml), teniendo lugar espontáneamente la cristalización, dando una masa de cristales apilados. Tras enfriar a 0°C, el sólido se reco-
gió, se lavó con NaOH acuoso 1N helado (aprox. 40 ml) has-
30 ta que los lavados fueron incoloros, y se secó al aire (2

días) hasta peso constante, proporcionando 10,15 g, p.f. 164-166°C (tras secado a 100°C), de sal sódica de prostaciclina, incolora.

5 EJEMPLO 7Diluyente estéril para inyección de prostaciclina

	Glicina (0,025M)	94,0 mg
	NaCl (0,025M)	73,3 mg
10	NaOH	c.s. hasta pH 10,5
	Agua para inyecciones, hasta	50 ml

Usando el método general descrito en el Ejemplo 1, los anteriores ingredientes se usaron en una solución para uso como diluyente.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes.

10 1ª.- Un método de estabilizar un compuesto activo frente a la hidrólisis del resto enol-éter del mismo siendo elegido dicho compuesto entre prostaciclina, 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetilprostaciclina, y una sal de cualquiera de ellas, método que comprende poner la prostaciclina, 15-metilprostaciclina, 16,16-dimetilprostaciclina, o
15 sal de ellas, en asociación con un tampón aceptable en farmacia, basado en un aminoácido como principal ácido tamponizador en el tampón.

20 2ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto activo está en solución en un disolvente.

3ª.- Método según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el disolvente es agua.

25 4ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque el pH de la formulación es al menos 9.

5ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 4ª, caracterizado porque la solución que contiene el compuesto activo y el tampón se liofiliza o congela.

30 6ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones

ciones precedentes, caracterizado porque el aminoácido está exento de azufre.

5 7a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el aminoácido se elige entre glicina, alanina, arginina y valina.

8a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la concentración total del aminoácido (incluyendo sus sales) está comprendida entre 0,02 y 0,03M.

10 9a.- Método según la reivindicación 8a, caracterizado porque la concentración total del aminoácido (incluyendo sus sales) es aproximadamente 0,025M.

15 10a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se añade una cantidad aceptable en farmacia de cloruro sódico.

11a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el pH de la formulación está comprendido entre 10,2 y 11,6.

20 12a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se añade un excipiente.

13a.- Método según la reivindicación 12a, caracterizado porque el excipiente es mannita.

25 14a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto activo es prostaciclina, o una sal de la misma.

15a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal es una sal sódica.

30 16a.- Método según la reivindicación 15a, carac-

1 -terizado porque el compuesto activo es sal sódica de pro-
taciiclina.

5 17ª.- Método según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 16ª, caracterizado porque el compuesto
activo y un tampón aceptable en farmacia son puestos en
asociación con un vehículo aceptable en farmacia.

18ª.- Método según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 16ª, caracterizado porque el tampón com-
prende un aminoácido y una base fuerte.

10 19ª.- Método según la reivindicación 19ª, ca-
racterizado porque la base fuerte es hidróxido sódico.

15 20ª.- Método según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª, 5ª a 16ª, y 18ª y 19ª, caracterizado porque
el producto estabilizado se dispone en estado liofilizado
en un primer recipiente de una colección de al menos dos
recipientes; un segundo recipiente de la misma se llena
con el tampón aceptable en farmacia, según se ha definido
en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y se
cierran herméticamente dichos recipientes primero y segun-
do.

20 21ª.- Método según la reivindicación 20ª, ca-
racterizado porque el segundo recipiente se llena con una
solución acuosa del tampón aceptable en farmacia, según se
ha definido en las reivindicaciones precedentes.

25 22ª.- Método según la reivindicación 20ª, ca-
racterizado porque en el segundo recipiente se dispone el
tampón aceptable en farmacia, en estado liofilizado.

30 23ª.- "UN METODO DE ESTABILIZAR UN COMPUESTO
ACTIVO FRENTE A LA HIDROLISIS DEL RESTO ENOL-ETER DEL MIS-
MO".

1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

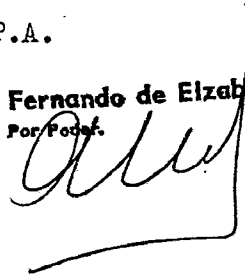
Esta Memoria consta de veintitrés hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 25.ENE.1980

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

30

22010

JL/.