

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 821**

51 Int. Cl.:

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

C08G 65/332 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

C12P 7/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2004 E 04727166 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1615874**

54 Título: **Nuevos tensoactivos no iónicos para solubilizar moléculas pobremente solubles**

30 Prioridad:

14.04.2003 SE 0301119

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.03.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 SÖDERTÄLJE, SE**

72 Inventor/es:

**CORSWANT, CHRISTIAN VON;
HULT, KARL;
SÖDERLIND, ERIK y
VIKLUND, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 445 821 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos tensoactivos no iónicos para solubilizar moléculas pobremente solubles

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a polioxialquilén glicoles (en lo sucesivo algunas veces denominados como POAG) o polioxialquilén glicoles monoalquilados, esterificados con hidroxí ácidos grasos O-acilados, O-alquilados u O-alquenilados, así como a su fabricación, a su uso en formulaciones (incluyendo formulaciones farmacéuticas), y a su uso como tensoactivos.

Antecedentes de la invención

10 La introducción de métodos de HTS (cribado de alto rendimiento) en el descubrimiento inicial de fármacos junto con una demanda mejorada sobre la selectividad ha aumentado en años recientes el número de fármacos candidatos con una solubilidad acuosa baja. Para minimizar los volúmenes de administración y obtener una biodisponibilidad elevada, es de gran importancia práctica para los formuladores farmacéuticos tener la capacidad de incrementar la solubilidad de estos compuestos cuando se desarrollan formas de dosificación adecuadas. Estas preparaciones pueden ser destinadas tanto para evaluación del efecto médico en seres humanos como para estudios de seguridad en animales durante el desarrollo de un nuevo fármaco, y como la forma de dosificación farmacéutica final para el producto comercializado.

15 Un método utilizado comúnmente para incrementar la solubilidad de los compuestos pobremente solubles es solubilizar el compuesto en un sistema micelar por medio del uso de agentes tensoactivos. ["The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" 2da edición, Lea & Febiger, 1976, páginas 108 - 111].

20 Las principales ventajas con los sistemas micelares son la estabilidad sobre una gama amplia de composiciones, simplicidad de preparación, viscosidad baja y el hecho de que un sistema micelar es una fase única estable termodinámicamente la cual es ópticamente transparente. Los agentes tensoactivos pueden ser divididos en aniónicos, por ejemplo lauril sulfato de sodio, catiónicos, por ejemplo bromuro de cetil trimetil-amonio, zwitteriónicos, por ejemplo alquil betainas y agentes tensoactivos no iónicos, por ejemplo oleato de sorbitán etoxilado, de acuerdo con sus propiedades químicas.

25 La elección de los agentes tensoactivos para uso en aplicaciones farmacéuticas depende en cierta medida de la ruta de administración y está bastante limitada puesto que la mayoría de compuestos tensoactivos no son tolerados suficientemente bien para uso farmacéutico. Para uso parenteral los agentes tensoactivos iónicos no son adecuados puesto que provocan la hemólisis de los glóbulos rojos y la destrucción de los linfocitos T a concentraciones bajas. ["Solubility & Solubilization in aqueous media", Yalkowsky, 1999]. Los agentes tensoactivos más aceptados para uso parenteral son fosfolípidos y agentes tensoactivos no iónicos. Para uso oral, se prefieren usualmente agentes tensoactivos no iónicos pero se han utilizado agentes tensoactivos iónicos en concentraciones bajas.

30 Los agentes tensoactivos no iónicos utilizados actualmente en aplicaciones farmacéuticas incluyen sustancias / mezclas tales como aceite de ricino etoxilado (Cremóforo EL), ésteres de ácido graso de sorbitán etoxilado, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80), ésteres de ácido graso de sorbitán, por ejemplo monooleato de sorbitán (Span 80), ácido hidroxisteárico etoxilado, por ejemplo polietilén glicol 660 (12)hidroxisteárate (Solutol HS 15), copolímeros de bloque de óxido etileno y de propileno (Pluronic F68) y ésteres de ácido graso de glicerol (Imwitor 742).

40 Los agentes tensoactivos no iónicos descritos anteriormente que se utilizan actualmente en aplicaciones farmacéuticas, exhiben sin embargo una cantidad de desventajas.

Por ejemplo, los agentes tensoactivos no iónicos comerciales disponibles para los formuladores farmacéuticos son mezclas complejas de diferentes moléculas lo que hace muy difícil la caracterización de estos productos, lo que conlleva un proceso analítico tedioso y costoso para garantizar la calidad adecuada (entre otros, para aplicaciones farmacéuticas).

45 Estudios recientes sobre los efectos adversos en las células epiteliales han mostrado que los agentes tensoactivos no iónicos comerciales tienen un efecto profundo sobre las células epiteliales en las concentraciones utilizadas típicamente para solubilización (Östh, Karin, Tesis: The horizontal Ussing chamber method in studies of nasal drug delivery, 2002, Faculty of Pharmacy, Uppsala University).

50 También se sabe bien que los compuestos tensoactivos frecuentemente provocan hemólisis a concentraciones bajas cuando son administrados en forma parenteral.

Los sistemas tensoactivos no iónicos existentes utilizados para administración parenteral están basados todos en derivados de polietilén glicol. Aunque existen varios productos farmacéuticos para administración parenteral en el mercado que contienen estos agentes tensoactivos, todos ellos provocan de efectos secundarios muy severos, como liberación de histamina la cual en casos severos puede conducir a choques anafilácticos (Lorentz et al., Agents and Actions, vol. 12, 1/2, 1982).

La liberación de histamina se cree que es provocada por impurezas en los productos comerciales y puesto que los agentes tensoactivos no iónicos utilizados son mezclas muy complejas de diferentes moléculas, no es posible purificar los productos existentes. También en tales situaciones es difícil relacionar cualquier efecto secundario con una molécula particular. (Vulfsson, En "Novel Surfactants". Holmberg editor. Marcel Dekker 1988, páginas 279 - 97).

En el documento EP 0017059 A1, se mencionan productos de reacción de ácidos grasos monohidroxilados con óxido de etileno en una relación molar dada (el tipo de compuestos Solutol®).

Los productos formados son mezclas de monoésteres o diésteres de polietilén glicol (PEG) y ácidos grasos monohidroxilados o estóridos, estos últimos conocidos comúnmente como un nombre genérico para poliésteres oligoméricos lineales de ácidos grasos hidroxilados en donde el grupo carboxilo y el grupo hidroxilo de los ácidos grasos hidroxilados se deshidratan para formar oligómeros. Los productos del documento EP 0017059 A1 que comprenden dos o más ácidos grasos monohidroxilados en donde el ácido graso monohidroxilado del estórido puede o bien estar unido directamente al grupo hidroxilo de otro ácido graso o a un grupo hidroxilo de una cadena de PEG unida al grupo de hidroxilo mencionado anteriormente de un ácido graso monohidroxilado. Se estableció que estos productos de reacción se usan especialmente como mejoradores de disolución para propósito farmacéutico. Con estas clases de compuestos, el producto resultante de la síntesis siempre será una mezcla de compuestos. Solutol HS 15 es tal producto. Las cadenas cortas de PEG (un tipo de cadena de polioxialquilén glicol, o POAG) son un rasgo característico de los compuestos reivindicados en el documento EP 0017059 A1.

La patente de los Estados Unidos No. 6.365.637 reivindica el uso de ésteres o amidas de ácidos carboxílicos hidroxilados como solubilizantes, entre otros para propósitos farmacéuticos. Estos compuestos tienen todas cadenas cortas de PEG. Además, el uso opcional de un ácido graso dimerizado, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 6.365.637 de calidad comercial que incluye ácidos polimerizados tanto monoméricos, diméricos, triméricos como superiores en la síntesis, es una desventaja cuando se desea obtener compuestos altamente puros.

Descripción de la Invención

En consecuencia, existe una necesidad por nuevos compuestos tensoactivos no iónicos efectivos que no tengan las desventajas mencionadas anteriormente de ser mezclas complejas, o el potencial para inducir reacciones adversas observadas como por ejemplo interacción de células epiteliales, liberación de histamina o hemólisis.

Como se cree que algunos efectos secundarios son causados por impurezas en los productos comerciales y como los agentes tensoactivos no iónicos utilizados son mezclas muy complejas de diferentes moléculas, no es posible purificar los productos existentes (Vulfsson, En "Novel Surfactants" Holmberg editor: Marael Dekkex 1988, páginas 279 - 97). Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos agentes tensoactivos bien definidos y "no tóxicos" que tengan una alta capacidad de solubilización, para uso como solubilizantes de moléculas de fármacos pobremente solubles. Tales compuestos pueden tener utilidad tanto en el campo farmacéutico como en otros campos.

También existe la necesidad de un método de síntesis que permita que el agente tensoactivo sea fabricado como un compuesto altamente puro.

Además, también existe la necesidad de que estos compuestos tengan un perfil mejorado con respecto a los efectos secundarios y que tengan una alta capacidad de solubilización como agentes tensoactivos, para su uso generalmente en formulaciones, pero especialmente para uso en formulaciones farmacéuticas.

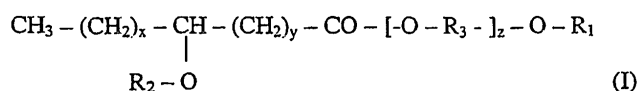
Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos que son un ácido graso hidroxilado O-acilado u O-alquilado / O-alquenilado (ácido graso hidroxilado también denominado en lo sucesivo como "HFA"), esterificado con polioxialquilén glicol (POAG) o POAG monoalquilado, en donde el POAG (o su derivado) tiene una longitud de cadena promedio especificada, son mejor tolerados que los compuestos del estado del arte, especialmente con respecto a la baja actividad hemolítica y la falta de interacción con células epiteliales (células CACO-2). Además, los mismos pueden ser preparados como compuestos bien definidos y son muy efectivos como solubilizantes. Tales compuestos pueden ser utilizados ventajosamente, entre otros, en formulaciones farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, polvos, dispersiones, emulsiones, formulaciones rectales tales como supositorios y también en soluciones. Además, los mismos pueden ser utilizados, por ejemplo como medio para elaborar dispersiones sólidas, mejoradores de absorción, emulsionantes en emulsiones y microemulsiones, agentes dispersantes en dispersiones sólidas, emulsionantes en sistemas autoemulsionantes, lubricantes en la compresión de tabletas, agentes humectantes en procesos de granulación, vehiculos en composiciones de secado por atomización, etc., son también

usos, no limitados a ninguna ruta de administración particular, que están contemplados en esta invención.

- 5 También se ha encontrado que un proceso que involucra una etapa enzimática que conecta un O-acilo HFA u O-alquilo / O-alqueno HFA formados previamente (o ésteres de tal HFA o sus derivados) con POAG o alquil POAG (por ejemplo MePEG1200, también conocido como éter monometílico de polietilén glicol con un peso molecular promedio de 1200) utilizando una enzima hidrolítica, teniendo dicha enzima la capacidad de catalizar la formación del éster entre el grupo carboxílico del derivado de HFA y el grupo de hidroxilo terminal de POAG o derivado de POAG, sin catalizar ninguna reacción con el enlace éster o éter existente sobre el O-acilo / alquilo / alqueno - HFA (o el derivado correspondiente). Como ejemplo, se puede utilizar la lipasa B de *Candida antarctica* o un equivalente.
- 10 Esta enzima es particularmente benéfica en su empleo para obtener productos de reacción más homogéneos. Otra ventaja es que hace posible emplear una reacción para esta etapa de esterificación que está libre de solventes orgánicos.

Descripción detallada de la invención

- 15 Los compuestos de la invención, que tienen sorprendentemente las ventajas benéficas de una mejor tolerabilidad, una actividad hemolítica baja, posiblemente que van a ser producidos con una mayor pureza y que tienen una alta capacidad de solubilización, tienen estructuras químicas como se describen en la fórmula (I) a continuación:



Los compuestos están basados en un ácido graso hidroxilado acilado/alquilado/alquenoilado que forma un enlace éster con un poli(oxialquilen)glicol [en una forma más corta POAG] o poli(oxialquilen)glicol monoalquilado sobre el extremo del grupo carboxílico.

- 20 El grupo R₁ posicionado sobre el extremo exterior de la cadena de POAG es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono. En una forma de realización más preferida de la invención R₁ es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono. En la forma más preferida de la invención, el R₁ es metilo.

- 25 El término POAG incluye poli(oxietilen)glicoles, conocidos comúnmente entre otros como de PEG, y poli(oxipropilen)glicoles, conocidos comúnmente como de PPG. Las unidades de oxipropileno pueden ser lineales o ramificadas.

Por consiguiente, R₃ se escoge entre etileno, propileno o propileno ramificado.

La cadena de POAG utilizada en la invención tiene preferiblemente, se cuenta como poli(etilen)glicol, un peso molecular promedio de 1100 - 2500, todos estos pesos moleculares promedio se cuentan como para poli(etilen)glicol.

- 30 Estos pesos moleculares promedio se cuentan como excluyendo del peso de cualquiera de los grupos alquilo en los POAG derivados de alquilo.

Los poli(oxialquilen)glicoles o poli(oxialquilen)glicoles monoalquilados utilizados son de calidad comercial monodispersa o polidispersa pura.

- 35 Los límites de los intervalos anteriores dados para el peso molecular promedio de la cadena de polioxialquilen glicol (por ejemplo PEG), corresponden a valores de z de 25 - 57.

La Tabla 1 que se presenta a continuación muestra la relación entre z y el peso molecular promedio para PEG y PPG, respectivamente.

Tabla 1.

| z | Peso molecular de polioxietilen glicol (PEG) | Peso molecular de polioxipropilen glicol (PEG) | Observación |
|-----|--|--|--|
| 1 | 44 | 58 | Como unidad monomérica |
| 25 | 1100 | 1450 | Como múltiplos de unidades monoméricas |
| 57 | 2508 | 3306 | " |
| 100 | 4400 | 5800 | " |
| 228 | 10032 | 13224 | " |
| 455 | 20020 | 26390 | " |
| 500 | 22000 | 29000 | " |

5 La cadena carbonada en la parte del ácido graso hidroxilado de los compuestos de la invención se caracteriza porque el oxígeno del grupo hidroxilo está colocado de tal modo que x es 2 - 12 y el valor de y es 7 - 17, mientras que la suma de $(x + y)$ es 9 - 19.

El oxígeno en el grupo hidroxilo sobre el residuo HFA se conecta (a través de un enlace éster o un enlace éter) a un grupo R_2 , siendo R_2 un acilo no sustituido, lineal o ramificado de 14 a 22 átomos de carbono.

10 En otra segunda forma de realización de la invención, el grupo R_1 colocado sobre el extremo exterior de la cadena de POAG es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono. En la segunda forma de realización especialmente más preferida, R_1 es metilo.

El término POAG incluye poli(oxietilen)glicoles y poli(oxipropilen)glicoles. Las unidades de oxipropileno pueden ser lineales o ramificadas.

Por consiguiente, R_3 se escoge entre etileno, propileno o propileno ramificado.

15 La cadena de POAG utilizada en la invención tiene preferiblemente, se cuenta como poli(etilen)glicol, un peso molecular promedio de 1100 - 2500.

Estos pesos moleculares promedio se cuentan como excluyendo del peso de cualquiera de los grupos alquilo en los POAG derivados de alquilo.

Los poli(oxialquilen)glicoles o poli(oxialquilen)glicoles monoalquilados utilizados son de calidad comercial monodispersa o polidispersa pura.

20 Los límites de los intervalos anteriores dados para el peso molecular promedio de la cadena de polioxialquilén glicol (por ejemplo PEG), corresponden a valores de z de 25 - 57.

La Tabla 1 anterior muestra la relación entre z y el peso molecular promedio para PEG y PPG, respectivamente.

25 La cadena carbonada en la parte del ácido graso hidroxilado de los compuestos de la invención se caracteriza porque el oxígeno del grupo hidroxilo está colocado de tal modo que x es 2 - 12 y el valor de y es 7 - 17, mientras que la suma de $(x + y)$ es 9 - 19.

El oxígeno en el grupo hidroxilo sobre el residuo HFA se conecta (a través de un enlace éster o un enlace éter) a un grupo R_2 , siendo R_2 un acilo no sustituido, lineal o ramificado de 14 a 22 átomos de carbono.

Síntesis

Formación del derivado éster del ácido graso hidroxilado

La síntesis puede ser llevada a cabo, por ejemplo, partiendo del ácido graso hidroxilado o sus ésteres de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Si es necesario, el material de partida del ácido graso hidroxilado puede ser purificado por un método adecuado, por ejemplo por métodos de extracción o cromatográficos. Esto es benéfico para obtener los mejores resultados de la invención.

- 5 La esterificación del grupo hidroxilo del ácido graso puede ser efectuada por ejemplo con un cloruro de acilo. Los dos reactivos se mezclan en un disolvente adecuado, por ejemplo metil tert-butil éter (MTBE) que contiene piridina en una concentración adecuada por ejemplo 1,5 equivalentes, con relación al cloruro de acilo.

- 10 La purificación de este producto puede hacerse por ejemplo mediante extracción. Adecuadamente, se lava primero el producto con una solución débilmente ácida, por ejemplo ácido sulfúrico al 1%, y luego con una solución débilmente básica, por ejemplo bicarbonato de sodio acuoso saturado. Si es necesario, puede hacerse una purificación adicional utilizando un método cromatográfico, por ejemplo cromatografía preparativa en gel de sílice.

Otros métodos conocidos en el estado del arte pueden ser igualmente bien utilizados para efectuar la esterificación del grupo hidroxilo del ácido graso.

Formación del derivado éter del ácido graso hidroxilado

- 15 La síntesis puede ser llevada a cabo, por ejemplo, partiendo de ésteres del ácido graso hidroxilado. Si es necesario, se puede purificar el éster del ácido graso hidroxilado por medio de un método adecuado, por ejemplo por métodos de extracción o cromatográficos. Esto es benéfico para obtener los mejores resultados de la invención.

- 20 La eterificación del grupo hidroxilo del ácido graso con un alcohol se puede llevar a cabo por ejemplo en dos etapas. La primera etapa puede consistir en hacer reaccionar el alcohol con el cloruro de tolueno-4-sulfonilo en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, que contiene piridina en una concentración adecuada, por ejemplo 1,5 equivalentes en relación con el cloruro de tolueno-4-sulfonilo. La purificación del tolueno-4-sulfonato del alcohol producido se puede llevar a cabo por ejemplo por medio de extracción. Adecuadamente, se lava luego el producto con una solución débilmente ácida, por ejemplo ácido sulfúrico al 1%. Si es necesario, se puede llevar a cabo una purificación adicional utilizando un método cromatográfico, por ejemplo cromatografía preparativa en gel de sílice.

- 25 La segunda etapa puede consistir en hacer reaccionar el tolueno-4-sulfonato del alcohol con el éster del ácido graso hidroxilado en un sistema adecuado de disolvente, base y catalizador, por ejemplo en acetonitrilo que contiene 1 equivalente de carbonato de potasio y 0,05 equivalentes de yoduro de sodio, con relación al tolueno-4-sulfonato del alcohol. La purificación del éster del alquilo ácido producido se puede hacer por ejemplo por extracción. Adecuadamente, se lava luego el producto con una solución débilmente ácida, por ejemplo ácido sulfúrico al 1%. Si es necesario, puede hacerse una purificación adicional utilizando un método cromatográfico, por ejemplo cromatografía preparativa en gel de sílice.

- 30 Otros métodos conocidos en el estado del arte pueden ser utilizados igualmente bien para efectuar la eterificación del grupo hidroxilo del ácido graso.

Esterificación con POAG o derivados de POAG

- 35 Una etapa subsiguiente muy ventajosa después de la esterificación o eterificación del HFA, que proporciona productos sorprendentemente puros con alto rendimiento es cuando los derivados obtenidos del HFA se esterifican con el polioxialquilén glicol, o el polioxialquilén glicol monoalquilado utilizando una enzima hidrolítica, y esta enzima tiene la capacidad de catalizar la formación del éster entre el grupo carboxílico del derivado del HFA y el grupo hidroxilo terminal de POAG o del derivado de POAG, sin catalizar ninguna reacción con el enlace éster o éter existente sobre el O-acilo/alquilo/alquenilo - HFA. Esto es denominado algunas veces en lo sucesivo de manera breve como "POAGilación enzimática". Como ejemplo, se puede usar la lipasa B de *Candida antarctica* o un equivalente. Una enzima preferida que se utiliza en el proceso de la invención es la lipasa B de *Candida antarctica*. La forma más preferida de la enzima que se utiliza en el proceso de la invención es la forma inmovilizada de la enzima lipasa B de *Candida antarctica*.

- 45 La etapa de POAGilación enzimática se lleva a cabo ventajosamente en combinación con el uso de vacío para remover el agua o cualquier otro coproducto volátil formado durante la esterificación. Esta etapa de POAGilación enzimática puede ser efectuada ventajosamente sin la presencia de ningún disolvente orgánico, es decir, una etapa de reacción libre del disolvente.

- 50 La reacción puede ser controlada utilizando HPLC. Una opción preferida es escoger la cromatografía de fase inversa, utilizando un detector de luz dispersa por evaporación.

Las temperaturas de la reacción cuando se utiliza la lipasa B de *Candida antarctica*, están típicamente entre 50 y 90 grados Celsius.

Formulaciones

5 Los compuestos de la invención pueden ser incorporados para diferentes propósitos en formulaciones, por lo cual se toma ventaja de sus beneficios como se describió anteriormente.

Tales propósitos incluyen usos como: agentes tensoactivos, solubilizantes, detergentes, dispersantes para dispersiones líquidas, dispersantes sólidos, emulsionantes, portadores, aditivos para secado por congelación, aditivos para secado por atomización y agentes humectantes.

10 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en combinación con cualquier otro compuesto que no esté influido negativamente por su presencia. Especialmente se prevé utilizarlos en combinación con compuestos en agua que sean (de acuerdo con la definición dada en la Farmacopea 24 de los Estados Unidos, del 2000, página 10) escasamente solubles o menos solubles. Esto incluye escasamente soluble, ligeramente soluble, muy ligeramente soluble, prácticamente insoluble e insoluble, de acuerdo con la misma definición. Por consiguiente, incluye compuestos que tienen una solubilidad de menos de aproximadamente 0,033 mg/mg en un disolvente, que
15 corresponde a 33 mg/ml en agua. El disolvente al que se hace referencia en esta invención es el agua, a 25 grados Celsius y a presión atmosférica normal.

Formulaciones farmacéuticas

20 Los compuestos de la invención pueden ser incorporados en formulaciones farmacéuticas para cualquier propósito conocido de acuerdo con el arte, aprovechando así sus beneficios como es describió anteriormente. Tales propósitos incluyen, pero no se limitan a usarlos como: agentes tensoactivos, solubilizantes, emulsionantes, portadores, dispersantes sólidos, dispersantes para dispersiones líquidas, agentes humectantes, lubricantes, aditivos para secado por congelación, aditivos para secado por atomización, etc.

25 Como tales los mismos pueden ser incluidos en formulaciones parenterales (por ejemplo subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intracerebrovascular), formulaciones orales, formulaciones rectales, formulaciones tópicas, formulaciones bucales, formulaciones sublinguales, sin pretender que esta enumeración se constituya en limitante de ninguna manera.

Las formulaciones preferidas son oral, tópica, rectal o parenteral. Las formulaciones más preferidas son oral o parenteral. Las más preferidas son las formulaciones parenterales.

30 Los ejemplos no limitantes de las formulaciones orales adecuadas para su uso con los compuestos de la invención son tabletas, tabletas efervescentes, cápsulas, gránulos, grageas, polvos, saquitos, dispersiones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, sistemas auto-emulsionantes y soluciones.

En el uso de los compuestos de acuerdo con la invención, el formulador puede necesitar incluir varios excipientes, tales como codisolventes, amortiguadores, polímeros, desintegrantes, rellenos / diluyentes, estabilizadores y conservantes.

35 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en combinación con cualquier ingrediente farmacéuticamente activo (fármaco) o vitamina que no sea influido negativamente por su presencia. Especialmente se prevé utilizarlos en combinación con fármacos o vitaminas en agua que sean (de acuerdo con la definición dada en la Farmacopea 24 de los Estados Unidos, del 2000, página 10) escasamente solubles o menos solubles. Esto incluye escasamente soluble, ligeramente soluble, muy ligeramente soluble, prácticamente insoluble e insoluble, de acuerdo con la misma
40 definición. Por consiguiente, incluye fármacos y vitaminas que tienen una solubilidad de menos de aproximadamente 33 mg/mg en un disolvente, que corresponde a 33 mg/ml en agua. El disolvente al que se hace referencia en esta invención es el agua, a 25 grados Celsius y a presión atmosférica normal.

45 De acuerdo con una forma de realización adicional, las formulaciones farmacéuticas pueden comprender uno o más compuestos de acuerdo con la invención, y también pueden contener más de un ingrediente farmacéuticamente activo. Además es posible para las formulaciones farmacéuticas (que utilizan la invención) que contengan una o más vitaminas. Otro aspecto que está contemplado es que las combinaciones de una o más vitaminas con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos puedan ser utilizadas en las formulaciones de la invención.

50 Una forma de realización preferida de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención comprende uno o más fármacos o ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados entre: inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores del canal de calcio, beta-bloqueadoras adrenérgicos, anestésicos, esteroides, antioxidantes,

inhibidores de renina, alcaloides, citostáticos, anticoagulantes, agentes reguladores de los lípidos, antidepresivos, neurolépticos, inmunosupresores, inmunomoduladores, antibióticos y agentes anti-inflamatorios no esteroideos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1

5 Síntesis de mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 600.

En general la reacción siguió la ruta: ácido 12-hidroxiesteárico → 12-hidroxiestearato de etilo → 12-lauroiloxi-estearato de etilo → mono-12-lauroiloxi estearato de PEG 600.

12-Hidroxiestearato de etilo

10 El ácido 12-hidroxiestearico de grado técnico (adquirido a través de Aldrich) fue purificado hasta > 99% por extracción con hexano.

15 Se disolvieron 150 mmoles (45 g) del ácido 12-hidroxiesteárico purificado y 5 mmol (0,5 g) de ácido sulfúrico en 300 ml de etanol en un matraz de fondo redondo de 500 ml con un condensador Dimroth y se sometió a reflujo a 78 °C durante 20 horas. Se aisló el producto por evaporación del disolvente y posterior disolución en 300 ml de metil tert-butil éter (en lo sucesivo MTBE). Se extrajo el líquido con agua (3 x 100 ml) y luego se evaporó. Se recuperó el producto con un rendimiento del 96% aislado (47,8 g).

12-Lauroiloxi-estearato de etilo

20 Se disolvieron 20 mmoles (6,57 g) del 12-hidroxiestearato de etilo obtenido y 30 mmoles (2,4 g) de piridina en 200 ml de MTBE a 50 °C en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un condensador Dimroth y un tubo del secado. Bajo agitación, se añadieron lentamente 19,4 mmoles (4,24 g) de cloruro de lauroilo (de Sigma Aldrich) y se dejó que reaccionaran durante 5 horas. Se detuvo la reacción por medio de la reducción de la temperatura a 25°C y la adición de 100 ml de agua.

Se extrajo la solución tres veces con porciones de 50 ml de ácido sulfúrico acuoso al 1%, seguido por extracción con bicarbonato de sodio acuoso saturado (90 g/l, 3 x 50 ml) y finalmente agua (3 x 50 ml). Se removió el resto del disolvente por evaporación.

25 Se removió el ácido láurico liberado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en ciclohexano con ácido acético al 0,1%. Después de esto se evaporó el disolvente. Se recuperó el 12-lauroiloxi-estearato de etilo con un rendimiento del 71% aislado (7,1 g).

Mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 600

30 Se mezclaron 7,5 mmoles (3,7 g) del 12-lauroiloxi-estearato de etilo obtenido y 75 mmoles (45 g) de PEG 600 con 50 mg de lipasa B inmovilizada de *C. antarctica* (Novozym 435 de Novozymes A/S, Dinamarca) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación al vacío (<1 mm de Hg) a 60 °C durante 16 h.

35 Se controló la reacción utilizando HPLC de fase inversa con una columna C18 Discovery de Supelco (4,6 mm de diámetro interno x 150 mm), 1 ml/min de una mezcla de metanol / agua en proporción 95:5 con adición de ácido acético al 0,5% en la separación. La detección se hizo con un detector de luz dispersa por evaporación Sedex 45 (Sedere, Alfortville, Francia) a 30 °C y presión de aire de 2 bares.

40 Después de esto se removió la enzima por filtración y se extrajo el producto con acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado de acuerdo con la norma ISO-2268 ["Agentes tensoactivos (no iónicos) - Determinación de polietilén glicoles y materia activa no iónica (aductos) - método de Weibull", Organización Internacional de Normalización, ISO 2268:1972] pero a temperatura ambiente seguido por la evaporación del disolvente, disolución en acetato de etilo seco, filtración y evaporación. El mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 600 fue recuperado con un rendimiento del 93% aislado (7,2 g).

Ejemplo 2

Síntesis de mono-12-propioniloxi-estearato de PEG 600.

En general la reacción siguió la ruta: ácido 12-hidroxiesteárico → ácido 12-propioniloxi-esteárico → mono-12-

propioniloxi-estearato de PEG 600.

Ácido 12-propioniloxi-esteárico

Se purificó el ácido 12-hidroxiesteárico de grado técnico (adquirido a través de Aldrich) hasta > 99% por extracción con hexano.

- 5 Se disolvieron 10 mmoles (3,0 g) del ácido 12-hidroxiesteárico purificado y 25 mmoles (2,0 g) de piridina en 150 ml de MTBE a 50 °C en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un condensador Dimroth y un tubo de secado. Bajo agitación, se añadieron lentamente 13 mmoles de cloruro de propionilo (de Sigma Aldrich) y se permitió que reaccionaran durante 19 horas. Se detuvo la reacción por reducción de la temperatura a 25 °C y agregando 50 ml de agua.
- 10 Se extrajo la solución con ácido sulfúrico acuoso al 1% (3 x 25 ml) seguido por bicarbonato de sodio acuoso saturado (90 g/l, 3 x 25 ml) y agua (3 x 25 ml). Se removió el resto del disolvente por evaporación. Se recuperó el ácido 12-propioniloxi-esteárico con un rendimiento del 97% aislado (3,47 g).

Mono-12-propioniloxi-estearato de PEG 600

- 15 Se mezclaron 9,9 mmoles (3,7 g) del ácido 12-propioniloxi-esteárico y 99 mmoles (59,5 g) de PEG 600 con 50 mg de lipasa B inmovilizada de *C. antarctica* (Novozym 435 de Novozymes A/S, Dinamarca) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación al vacío (<1 mm de Hg) a 60 °C durante 21 horas.
- 20 Se removió la enzima por filtración y se extrajo el producto con acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado de acuerdo con ISO-2268 [1972] pero a temperatura ambiente seguido por la evaporación del disolvente, disolución en acetato de etilo seco, filtración y evaporación, se recuperó el mono-12-propioniloxi-estearato de PEG 600 con un rendimiento del 78% aislado (7,5 g).

Ejemplo 3

Síntesis de mono-12-estearoiloxi-estearato de PEG 1500

En general la reacción siguió la ruta:

- 25 ácido 12-hidroxiesteárico → 12-hidroxiestearato de etilo → 12-estearoiloxi-estearato de etilo → mono-12-estearoiloxi-estearato de PEG 1500.

El ácido 12-hidroxiesteárico era del mismo origen y se purificó como en los ejemplos anteriores.

12-Hidroxiestearato de etilo

Se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1.

12-Estearoiloxi-estearato de etilo

- 30 Se disolvieron 10 mmoles (3,29 g) de 12-hidroxiestearato de etilo y 15 mmoles (1,2 g) de piridina en 100 ml de MTBE a 50 °C en un matraz de fondo redondo de 250 ml con condensadores Dimroth y tubos de secado. Bajo agitación, se agregaron lentamente 9,7 mmoles (2,94 g) de cloruro de estearoil. Se detuvo la reacción después de 15 horas por medio de la reducción de la temperatura a 25 °C y agregando 50 ml de agua. Se extrajo la solución con ácido sulfúrico acuoso al 1% (3 x 25 ml) y el disolvente restante fue removido por evaporación. Se removió el ácido esteárico liberado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% hasta 10% de acetato de etilo en ciclohexano fortificado con ácido acético al 0,1% seguido por la evaporación del disolvente.
- 35

Se recuperó el 12-estearoiloxi-estearato de etilo con un rendimiento del 81% aislado (4,7 g).

Mono-12-estearoiloxi-estearato de PEG 1500

- 40 Se mezclaron 7,8 mmoles (4,7 g) del 12-estearoiloxi-estearato de etilo con 100 mmoles (150 g) de PEG 1500 y 50 mg de lipasa B inmovilizada de *C. antarctica* en un matraz de fondo redondo de 500 ml con agitación al vacío (<1 mm de Hg) a 75 °C durante 39 horas.

Se removió la enzima por filtración y se extrajo el producto con acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado

de acuerdo con ISO-2268 [1972] a temperatura ambiente seguido por la evaporación del disolvente, disolución en acetato de etilo seco, filtración y evaporación. Se recuperó el mono-12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500 con un rendimiento del 71% aislado (11,4 g).

Ejemplo 4

5 Síntesis de mono-12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500

En general la reacción siguió la ruta:

ácido 12-hidroxiesteárico → 12-hidroxiestearato de etilo → 12-oleoiloxi-estearato de etilo → mono-12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500

El ácido 12-hidroxiesteárico era del mismo origen y se purificó como en los ejemplos anteriores.

10 12-Hidroxiestearato de etilo

Se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1.

12-Oleoiloxi-estearato de etilo

15 Se disolvieron 10 mmoles (3,29 g) de 12-hidroxiestearato de etilo y 15 mmoles (1,2 g) de piridina en 100 ml de MTBE a 50 °C en un matraz de fondo redondo de 250 ml con condensadores Dimroth y tubos de secado. Bajo agitación, se agregaron lentamente 9,7 mmoles (2,92 g) de cloruro de oleilo. Se detuvo la reacción después de 15 horas por la reducción de la temperatura a 25 °C y agregando 50 ml de agua.

Se extrajo la solución con ácido sulfúrico acuoso al 1% (3 x 25 ml) y se removió el disolvente restante por evaporación.

20 Se removió el ácido oleico liberado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5% hasta 10% de acetato de etilo en ciclohexano fortificado con ácido acético al 0,1% seguido por la evaporación del disolvente.

Se recuperó el 12-oleoiloxi-estearato de etilo con un rendimiento del 84% aislado (4,9 g).

Mono-12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500

25 Se mezclaron 8,2 mmoles (4,9 g) del 12-oleoiloxi-estearato de etilo con 100 mmol (150 g) de PEG 1500 y 50 mg de lipasa B inmovilizada de *C. antarctica* en un matraz de fondo redondo de 500 ml con agitación al vacío (<1 mm de Hg) a 75 °C durante 39 horas.

30 Se removió la enzima por filtración y se extrajo el producto con acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado de acuerdo con ISO-2268 [1972] a temperatura ambiente seguido por la evaporación del disolvente, disolución en acetato de etilo seco, filtración y evaporación. Se recuperó el mono-12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500 con un rendimiento del 88% aislado (14,8 g).

Ejemplo 5

Síntesis de 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG1200

En general la reacción siguió la ruta:

35 ácido 12-hidroxiesteárico → 12-hidroxiestearato de etilo → 12-palmitoiloxi-estearato de etilo → 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG1200.

12-Hidroxiestearato de etilo

Se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1.

12-palmitoiloxi-estearato de etilo

Se disolvieron 10 mmoles (3,28 g) de 12-hidroxiestearato de etilo y 15 mmoles (1,2 g) de piridina en 100 ml de MTBE a 50 °C en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un condensador Dimroth y un tubo de secado. Bajo agitación, se agregaron 9,7 mmol (2,67 g) de cloruro de palmitoilo y se dejó reaccionar durante 16 horas. Se detuvo la reacción por la reducción de la temperatura a 25 °C y agregando 50 ml de agua.

- 5 Se extrajo la solución con ácido sulfúrico acuoso al 1% (3 x 25 ml) seguido por bicarbonato de sodio acuoso saturado (90 g/l, 3 x 25 ml) y agua (3 x 25 ml). Se removió el disolvente restante por evaporación.

Se removió el ácido palmítico liberado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en ciclohexano fortificado con ácido acético al 0,1% seguido por la evaporación del disolvente. Se recuperó el 12-palmitoiloxi-estearato de etilo con un rendimiento del 87% aislado (4,6 g).

- 10 12-Palmitoiloxi-estearato de MePEG1200

Se mezcló una porción de 3,76 g (6,97 mmoles) de 12-palmitoiloxi-estearato de etilo con 7,7 mmoles (9,2 g) de MePEG1200 y 50 mg de Novozym 435 en un matraz de fondo redondo de 100 ml al vacío (<1 mm de Hg) con agitación a 75 °C durante 200 horas.

- 15 Se removió la enzima por filtración y se extrajo el producto con acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado de acuerdo con ISO-2268 [1972] a temperatura ambiente seguido por la evaporación del disolvente, disolución en acetato de etilo seco, filtración y evaporación. Se recuperó el 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG1200 con un rendimiento del 81% aislado (9,75 g).

Ejemplo 6

Síntesis de 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG2000

- 20 En general la reacción siguió la ruta:

ácido 12-hidroxiesteárico → 12-hidroxiestearato de etilo → 12-palmitoiloxi-estearato de etilo → 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG2000.

12-Hidroxiestearato de etilo

Se obtuvo de acuerdo con el Ejemplo 1.

- 25 12-Palmitoiloxi-estearato de etilo

Se disolvieron 10 mmoles (3,28 g) de 12-hidroxiestearato de etilo y 15 mmoles (1,2 g) de piridina en 100 ml de MTBE a 50 °C en un matraz de fondo redondo de 250 ml con un condensador Dimroth y un tubo de secado.

Bajo agitación, se agregaron 9,7 mmol (2,67 g) de cloruro de palmitoilo y se dejó reaccionar durante 16 horas. Se detuvo la reacción por la reducción de la temperatura a 25 °C y agregando 50 ml de agua.

- 30 Se extrajo la solución con ácido sulfúrico acuoso al 1% (3 x 25 ml) seguido por bicarbonato de sodio acuoso saturado (90 g/l, 3 x 25 ml) y agua (3 x 25 ml). Se removió el disolvente restante por evaporación.

Se removió el ácido palmítico liberado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en ciclohexano fortificado con ácido acético al 0,1 % seguido por la evaporación del disolvente. Se recuperó el 12-palmitoiloxi-estearato de etilo con un rendimiento del 87% aislado (4,6 g).

- 35 12-Palmitoiloxi-estearato de MePEG2000

Se mezcló una porción de 3,76 g (6,97 mmoles) de 12-palmitoiloxi-estearato de etilo con 7,7 mmoles (15,3 g) de MePEG2000 y 50 mg de Novozym 435 en un matraz de fondo redondo de 100 ml al vacío (<1 mm de Hg) con agitación a 75 °C durante 200 horas.

- 40 Se removió la enzima por filtración y se extrajo el producto con acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado de acuerdo con ISO-2268 [1972] a temperatura ambiente seguido por la evaporación del disolvente, disolución en acetato de etilo seco, filtración y evaporación. Se recuperó el 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG2000 con un rendimiento del 80% aislado (14,0 g).

Ejemplo 7

Síntesis de mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500

En general la ruta de reacción es: alcohol palmítico → tolueno-4-sulfonato de palmitilo → 12-palmitoiloxi-estearato de etilo → mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500.

5 Tolueno-4-sulfonato de palmitilo

Se disolvieron 10 mmoles de alcohol palmítico y 20 mmoles de piridina en 100 ml de diclorometano seco. Se añaden lentamente 10 mmoles de cloruro de tolueno-4-sulfonilo y se calienta la mezcla a 40 °C con agitación durante 1 hora. Se enfría la reacción a temperatura ambiente y se agregan 25 ml de agua fría para detener la reacción. La mezcla se lava con 3 x 50 ml de ácido sulfúrico acuoso al 1%, frío, para remover la piridina seguido por 10 3 x 25 ml de agua fría y evaporación para producir el tolueno-4-sulfonato de palmitilo.

12-Hidroxiestearato de etilo

Se obtiene de acuerdo con el Ejemplo 1.

12-Palmitoiloxi-estearato de metilo

15 Se disuelven 10 mmoles de tolueno-4-sulfonato de palmitilo, 10 mmoles de 12-hidroxiestearato de etilo, 10 mmoles de carbonato de potasio anhidro y 0,5 mmoles de yoduro de sodio en 100 ml de acetonitrilo seco y se calienta a 81 °C con agitación durante 6 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y se suspenden los productos en MTBE y se lavan con 3 x 50 ml de agua fría. Se evapora el disolvente para producir el 12-palmitoiloxi-estearato de etilo.

Mono-(12-palmitoiloxi-estearato) de PEG 1500

20 Se mezclan 10 mmoles de 12-palmitoiloxi-estearato de etilo con 100 mmoles de PEG 1500 y 100 mg de lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada en un matraz de fondo redondo de 500 ml con agitación al vacío (<1 mm de Hg) a 75 °C durante 40 horas.

25 Se remueve la enzima por filtración y se extrae el producto con acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado de acuerdo con ISO-2268 [1972] seguido por la evaporación del disolvente, disolución en acetato de etilo seco y filtración. Se evapora el disolvente para producir el mono-(12-palmitoiloxi-estearato) de PEG 1500.

Ejemplo 8

Síntesis de 12-estearoiloxi-estearato de BuPPG2500

La ruta general de reacción es: ácido 12-hidroxiestearico → 12-hidroxiestearato de etilo → 12-estearoiloxi-estearato de etilo → 12-estearoiloxi-estearato de BuPPG2500

30 12-Estearoiloxi-estearato de etilo

Se obtiene de acuerdo con el Ejemplo 3.

12-Estearoiloxi-estearato de BuPPG2500

35 Se mezclan 10 mmoles del 12-estearoiloxi-estearato de etilo y 10,5 mmoles de BuPPG2500 (monobutil éter de polipropilén glicol de peso molecular promedio de 2500 g/mol) con 500 mg de Novozym 435 en un matraz de fondo redondo de 500 ml con agitación al vacío (<1 mm de Hg) a 75 °C durante 100 horas.

Se remueve la enzima por filtración para producir 12-estearoiloxi-estearato de BuPPG2500.

Ejemplo 9**Ejemplos adicionales**

40 Los compuestos adicionales de acuerdo con la tabla 2 a continuación fueron sintetizados utilizando las mismas rutas principales, que involucran la misma enzima, como se describió anteriormente en los Ejemplos 1 - 6.

Tabla 2

| Compuestos | Rendimiento aislado |
|--|---------------------|
| Mono-12-hidroxiestearato de PEG 600 | 82% |
| Mono-12-acetoxi-estearato de PEG 600 | 87% |
| Mono-12-hexanoiloxi-estearato de PEG 600 | 73% |
| Mono-12-octanoiloxi-estearato de PEG 600 | 95% |
| Mono-12-decanoiloxi-estearato de PEG 600 | 93% |
| Mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 1500 | 88% |
| Mono-12-miristoiloxi-estearato de PEG 600 | 76% |
| Mono-12-miristoiloxi-estearato de PEG 1500 | 86% |
| Mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 | 82% |
| 12-Hidroxiestearato de MePEG550 | 90% |
| 12-Estearoiloxi-estearato de MePEG1200 | 58% |
| 12-Estearoiloxi-estearato de MePEG2000 | 77% |

El rendimiento aislado se calcula con base en el reactivo de ácido graso.

Algunos de los compuestos preparados han sido probados como se describe en los Ejemplos 10 - 12.

5 Ejemplo 10

Actividad hemolítica

10 Se usó un método estático para la evaluación de la actividad hemolítica de los compuestos. En resumen, se procesa sangre de perro hasta una suspensión de eritrocitos, la cual se incuba luego (40 min a 37 °C) con diferentes concentraciones de un agente tensoactivo. Se termina la incubación por centrifugación después de lo cual el plasma, que ahora contiene diferentes cantidades de hemoglobina, puede ser removido y analizado. Los resultados obtenidos para varios ésteres de mono-12-aciloxi-estearato de MePEG y PEG comparados con una sustancia de referencia (Tween 80), se resumen en las tablas 3 - 4.

Tabla 3. Actividad hemolítica de monoésteres de PEG 600, MePEG550 y Tween 80.

| Mono-12-propioniloxi-estearato de PEG 600 | | Mono-12-hexanoiloxi-estearato de PEG 600 | | Mono-12-octanoiloxi-estearato de PEG 600 | | 12-hidroxiestearato de MePEG550 | | Tween 80 | |
|---|-------------|--|-------------|--|-------------|---------------------------------|-------------|----------|-------------|
| Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % |
| 0,6 | 104 | 0,6 | 83 | 0,6 | 88 | 1,0 | 25 | 1,0 | 0 |
| | | 0,7 | 92 | 0,7 | 102 | 5,0 | 86 | 5,0 | 2 |
| | | | | | | 10 | 79 | 10 | 29 |

Tabla 4. Actividad hemolítica de monoésteres de PE1500, MePEG1200 y MePEG2000

| Mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 1500 | | Mono-12-miristoiloxi-estearato de PEG 1500 | | Mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 | | Mono-12-estearoiloxi-estearato de PEG 1500 | | Mono-12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500 | |
|--|-------------|--|-------------|--|-------------|--|-------------|---|-------------|
| Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % |
| 1,0 | 0 | 3,1 | 0 | 1,0 | 0 | 1,0 | 0 | 0,8 | 0 |
| 1,5 | 0 | 6,2 | 0 | 3,0 | 0 | 3,1 | 0 | 1,9 | 0 |
| 3,0 | 11 | 7,7 | 0 | 5,0 | 0 | 5,1 | 0 | 3,7 | 0 |
| 5,0 | 98 | 10,8 | 0 | 7,0 | 0 | 7,2 | 0 | 6,0 | 0 |
| | | 12,3 | 0 | 9,9 | 0 | 10,2 | 0 | 8,2 | 0 |
| | | 15,4 | 0 | | | | | 11,2 | 0 |

| 12-Palmitoiloxi-estearato de MePEG1200 | | 12-Palmitoiloxi-estearato de MePEG2000 | | 12-Estearoiloxi-estearato de MePEG1200 | | 12-Estearoiloxi-estearato de MePEG2000 | |
|--|-------------|--|-------------|--|-------------|--|-------------|
| Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % | Conc. mM | Hemólisis % |
| 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 |
| 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | 0,2 |

- 5 Como se muestra en la Tabla 3 y en la Tabla 4, los monoésteres con cadenas cortas de PEG o MePEG (peso molecular promedio por debajo de 1100) provocaron hemólisis a concentraciones bajas. Por ejemplo, el mono-12-propioniloxiestearato de PEG 600, el mono-12-hexanoiloxiestearato de PEG 600 y el mono-12-octanoiloxiestearato de PEG600, provocaron la hemólisis total a concentraciones por debajo de 1 mM. El mono-12-hidroxiestearato de MePEG550 (un compuesto que representa los compuestos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 6.365.637 B1, Zirnstein et al.) provocó una hemólisis profunda a una concentración de 1 mM y hemólisis total a una
- 10 concentración de 5 mM. Además, el producto comercial Tween 80 provocó la hemólisis a concentraciones de alrededor de 5 mM y por arriba de este valor. En contraste con los monoésteres de PEG 600, los monoésteres con cadenas más largas de PEG y MePEG no provocaron ninguna hemólisis hasta 10 mM, excepto para el mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 1500 que ya provocó hemólisis total a una concentración de 5 mM.

Ejemplo 11

- 15 Interacción con células epiteliales

Se estudió la posible interacción con células epiteliales en la forma de células de CACO-2 controlada como la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) para algunos de los compuestos. En resumen, después de un tiempo de equilibrio de 60 minutos, se intercambió la solución amortiguadora del lado del donante con una solución

20 amortiguadora que contenía una cierta concentración del agente tensoactivo y se midió luego TEER después de 8 horas.

En la Tabla 5 se presentan los resultados para el mono-12-aciloxi-estearato de PEG 1500, 12-aciloxi-estearatos de MePEG1200, 12-aciloxi-estearatos de MePEG2000 y algunas sustancias de referencia probadas a diferentes concentraciones. Es evidente a partir de la Tabla 5 que incluso después de 8 horas, no se observa ningún cambio en

TEER para los monoésteres con cadenas de PEG o cadenas de MePEG, que tienen longitudes correspondientes a un peso molecular promedio de aproximadamente 1200 o más, excepto para el mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 1500 en donde no hubo una reducción substancial en TEER lo que indica alguna interacción con las células epiteliales. Esto contrasta con las cadenas de PEG cortas de Solutol HS 15, que no son bien toleradas.

5

Tabla 5. TEER (medido en %) después de 8 horas de exposición

| Compuesto | Concentración de tensoactivo (mM) | | | |
|---|-----------------------------------|-----|-----|-----|
| | 0,1 | 1 | 10 | 50 |
| Cremóforo EL | 103 | 93 | 50 | 49 |
| Tween 80 | 96 | 99 | 89 | 65 |
| Solutol HS15 | 94 | 84 | 37 | 33 |
| Mono-12-hexanoiloxi-estearato de PEG 600 | 89 | 43 | 39 | 37 |
| Mono-12-lauroiloxi-estearato de PEG 1500 | 100 | 96 | 93 | 37 |
| Mono-12-miristoiloxi-estearato de PEG 1500 | 104 | 100 | 104 | 98 |
| Mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 | 98 | 105 | 103 | 101 |
| Mono-12-estearoiloxi-estearato de PEG 1500 | 98 | 104 | 103 | 108 |
| Mono-12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500 | 105 | 104 | 95 | 108 |
| 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG1200 | - | - | 94 | 103 |
| 12-estearoiloxi-estearato de MePEG1200 | - | - | 101 | 71 |
| 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG2000 | - | - | 96 | 99 |
| 12-estearoiloxi-estearato de MePEG2000 | - | - | 98 | 96 |
| - significa que no se llevó a cabo ninguna medición | | | | |

Ejemplo 12

Capacidad de solubilización

10 Se probó la capacidad de solubilización de los compuestos de la invención y de los compuestos del estado del arte para dos moléculas de compuestos farmacéuticos pobremente solubles (es decir, menos que escasamente solubles), felodipina y griseofulvina. La solubilidad de la griseofulvina en agua es de aproximadamente de 8,1 µg/ml, es decir 23 µM [Mosharraf y Nyström, Int. J. Pharm., 1995, 122, 35 - 47] y la solubilidad de la felodipina en agua es de 0,0008 mg/ml (2,1 µM, como el Pm = 384 g/mol) [Corswant et al., J. Pharm. Sci., 1998, 87(2), 200 - 8]. Se determinó la capacidad de solubilización para cada agente tensoactivo a partir de la pendiente de la curva en un gráfico en donde se graficó la concentración de felodipina / griseofulvina contra la concentración del agente tensoactivo a las concentraciones anteriores del agente tensoactivo CMC (concentración micelar crítica).

15

Capacidad de solubilización para griseofulvina $\alpha_G = \frac{d[G]}{d[S]}$

$d[S]$

y para felodipina $X_F = \frac{d[F]}{d[S]}$

20

$d[S]$

en donde

[G] = concentración de griseofulvina [M]

[F] = concentración de felodipina [M]

[S] = concentración del agente tensoactivo [M] (CMC arriba)

- 5 Los resultados se resumen en la Tabla 6. La conclusión de estos experimentos es que los ésteres de HFA - PEG acilados de esta invención tienen una mejor capacidad de solubilización que la referencia del estado del arte, el producto comercial Solutol HS 15.

Tabla 6

- 10 La capacidad de solubilización para la griseofulvina (α G) y felodipina (α F) para los ésteres de HFA - PEG acilados a 25°C. El Solutol HS 15 es un producto comercial y se utiliza como referencia

| Compuesto | α G M/M | α F M/M |
|--|----------------|----------------|
| Solutol HS 15 | 0,015 | 0,15 |
| Mono 12-lauroiloxi-estearato de PEG 1500 | 0,034 | 0,13 |
| Mono 12-miristoiloxi-estearato de PEG 1500 | 0,044 | 0,31 |
| Mono 12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 | 0,032 | 0,32 |
| Mono 12-estearoiloxi-estearato de PEG 1500 | 0,058 | 0,29 |

Ejemplo 13

Solución inyectable de felodipina

- 15 Se disuelven 12 g de mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 en 988 g de solución salina (0,9% p/p de NaCl en agua para inyección). Se agregan 380 mg de felodipina y se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se disuelve toda la felodipina. La solución se coloca bajo condiciones asépticas en viales de vidrio.

Ejemplo 14

Tabletas de liberación prolongada que contienen 5 mg de felodipina

Las tabletas se elaboran de acuerdo con el principio de la matriz de gel hidrofílica.

- 20 En primer lugar se elabora la solución I (ver más abajo), que comprende felodipina (ingrediente activo), galato de propilo y el agente tensoactivo mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500.

En segundo lugar, se preparó la solución II.

Se mezclaron los polvos (III) en un mezclador y se los humedeció con la Solución I hasta homogeneidad. Se añadió la solución II y se continuó la mezcla hasta homogeneidad.

- 25 Se secó el granulado obtenido en un horno de secado.

Después de esto el mismo fue molido y tamizado hasta una distribución adecuada de tamaño de partícula.

El granulado obtenido fue mezclado con el polvo IV, el lubricante, y se continuó la mezcla durante un total de 3 minutos. Se comprimió la mezcla hasta tabletas que tienen un peso promedio de 227 mg, sobre una máquina tableteadora, utilizando punzones cóncavos circulares de 9 mm.

ES 2 445 821 T3

| | mg/tableta | gramos/10.000 tabletas |
|---|------------|------------------------|
| Solución I | | |
| Felodipina | 5 | 50 |
| Mono-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 | 5 | 50 |
| Propil galato | 0,06 | 0,6 |
| Etanol | 30 | 300 |
| Solución II | | |
| Hidroxipropil celulosa | 10 | 100 |
| Etanol | 160 | 1600 |
| Polvos III | | |
| Hidroxipropilmetil celulosa 50 cps | 100 | 1000 |
| Hidroxipropilmetil celulosa 10.000 cps | 20 | 200 |
| Silicato de sodio y aluminio | 55 | 550 |
| Lactosa | 28 | 280 |
| Polvo IV | | |
| Estearil fumarato de sodio | 4,3 | 43 |

Las tabletas comprimidas a 17 kN que tienen una dureza promedio de 71 N fueron probadas para disolución de la felodipina, utilizando un aparato de disolución USP No. 2 (paleta), equipado con canastillas estacionarias, operado a 100 rpm.

- 5 Como medio de disolución se utilizaron 500 ml de amortiguador de fosfato 0,1 M pH 6,5 con adición de bromuro de cetil trimetil amonio al 0,4%. Se obtuvieron los siguientes resultados:

| % de felodipina disuelta (n = 6) | | | |
|----------------------------------|--------|---------|---------|
| | 1 hora | 4 horas | 7 horas |
| Mínimo | 13 | 55 | 88 |
| Máximo | 14 | 61 | 96 |
| Promedio | 14 | 58 | 92 |

Las tabletas obtenidas pueden ser utilizadas como núcleos por ejemplo en un procedimiento de recubrimiento con una solución de HPMC pigmentada.

Ejemplo 15

Tabletas de liberación prolongada que contienen 5 mg de felodipina.

Las tabletas se elaboran de acuerdo con el principio de la matriz de gel hidrofílica.

Las tabletas se preparan de acuerdo con el Ejemplo 14, excepto porque se intercambia el agente tensoactivo utilizado en el Ejemplo 14, el mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 por 12-estearoiloxi-estearato de MePEG2000.

5 Ejemplo 16

Tabletas de liberación prolongada que contienen 5 mg de felodipina.

Las tabletas se elaboran de acuerdo con el principio de la matriz de gel hidrofílica.

10 Las tabletas se preparan de acuerdo con el Ejemplo 14, excepto porque se intercambia el agente tensoactivo utilizado en el Ejemplo 14, el mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 por 12-palmitoiloxi-estearato de MePEG1200.

Ejemplo 17

Tabletas de liberación prolongada que contienen 5 mg de felodipina.

Las tabletas se elaboran de acuerdo con el principio de la matriz de gel hidrofílica.

15 Las tabletas se preparan de acuerdo con el Ejemplo 14, excepto porque se intercambia el agente tensoactivo utilizado en el Ejemplo 14, el mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 por 12-oleoiloxi-estearato de PEG 1500.

Ejemplo 18

Tabletas de liberación prolongada que contienen 5 mg de felodipina.

Las tabletas se elaboran de acuerdo con el principio de la matriz de gel hidrofílica.

20 Las tabletas se preparan de acuerdo con el Ejemplo 14, excepto porque se intercambia el agente tensoactivo utilizado en el Ejemplo 14, el mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 por 12-estearoiloxi-estearato de BuPPG2500.

Ejemplo 19

Formulación de dispersión sólida

25 Se disuelven 5 g de felodipina en 150 g de 12-estearoiloxi-estearato de MePEG2000. Se introduce el material fundido (agitado continuamente) en capsulas de gelatina dura. Las capsulas se enfrían bajo condiciones controladas.

Ejemplo 20

Emulsión para uso parenteral

30 Se disuelven 0,5 g de felodipina y 1,0 g de lecitina de soja en 98,5 g de aceite de soja. Se disuelven 5 g de mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 en 895 g de agua para inyección. Se forma una emulsión gruesa mezclando la fase aceitosa con la fase acuosa utilizando un agitador UltraTurrax. El tamaño de la gota se reduce adicionalmente por homogeneización a alta presión.

Ejemplo 21

Sistemas de suministro de fármacos autoemulgentes (SEDDS)

35 Se disuelven 2 g de felodipina en 300 g de una mezcla de Miglyol 812 / mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 (en proporción 70/30 p/p). Se coloca luego la mezcla en cápsulas de gelatina blanda.

Ejemplo 22

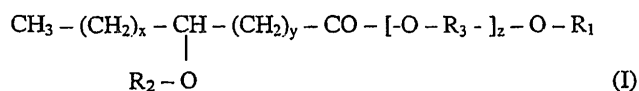
ES 2 445 821 T3

Formulación en supositorios

Se disuelven 5 g de felodipina en una mezcla fundida de 175 g de mono-12-palmitoiloxi-estearato de PEG 1500 y 175 g de PEG2000 y se funde la masa en moldes apropiados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

- 5 R₁ es H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;
 R₂ es acilo no sustituido, lineal o ramificado, de 14 a 22 átomos de carbono;
 R₃ es etileno, propileno o propileno ramificado;
 x es 2 - 12;
 y es 7 - 17;
- 10 y la suma de (x + y) es 9 - 19, y
 z es 25 - 57.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ es alquilo de 1 a 2 átomos de carbono.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ es H.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2 en donde R₁ es metilo.
- 15 5. Una formulación que comprende un compuesto de solubilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 y un compuesto que requiere solubilización.
6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el compuesto que requiere solubilización es un compuesto que tiene una solubilidad menor a 33 mg/ml en agua.
- 20 7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, junto con un ingrediente farmacéuticamente activo.
8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7 para uso como un medicamento.
9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, como agente tensoactivo en una formulación de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, o en una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7.