

EN LA INTRODUCCION  
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

175141

PATENTE DE INVENCION

-----  
"SOLUBILITY -INCREASING-AGENT".  
-----



MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE ETERES".

-----

SOLICITANTES: THE BRITISH DRUG HOUSES, LIMITED

residentes en:

30, Graham Street, City Road,

LONDRES, N.1. - Inglaterra.

-----

Este invento está relacionado con mejoras en -o relativas a- los éteres, y se refiere especialmente a un procedimiento para aumentar la solubilidad en el agua de los éteres aril  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxipropílicos, por ejemplo el éter fenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidro-

5.

15141



xipropílico y sus derivados por sustitución nuclear.

El éter fenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico y algunos de sus derivados por sustitución nuclear, y homólogos anulares, tienen importancia como agentes

10. terapéuticos, que se reduce por su solubilidad en el agua, relativamente baja. Así, a la temperatura ambiente, el éter p-clorofenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico, sólo es soluble en agua en una proporción inferior al 1% y, a la misma temperatura, el éter o-tolil  $\beta$ : $\gamma$ -  
15. -dihidroxi-propílico es soluble en agua en una proporción que no llega al 2%. Es muy interesante el aumento de la solubilidad de estos éteres  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílicos, y un objeto de este invento es lograr este aumento de la solubilidad en agua, especialmente  
20. con objeto de poder ampliar sus aplicaciones para usos terapéuticos.

Se ha comprobado que la solubilidad en el agua del éter fenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico y de sus derivados por sustitución nuclear, especialmente los  
25. éteres p-clorofenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico, y o-tolil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico, puede aumentarse notablemente en presencia de etil-urea o de glicol propilénico (dihidroxi-propano, constituido esencialmente por 1:2-dihidroxi-propano).

30. De acuerdo con este invento, un procedimiento para aumentar la solubilidad en el agua de los éteres aril  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílicos, y especialmente de los éteres p-clorofenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico y o-tolil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico, comprende

15141



- 3 -

35. el asociar el éter con una porción de etil-urea, o de glicol propilénico, o de una mezcla de estas dos substancias. El éter puede incorporarse o juntarse a la etil-urea, o al glicol propilénico, y disolverse luego la mezcla en agua, o bien puede disolverse el éter en una solución acuosa de etil-urea o de glicol propilénico.

- Este invento, puede aplicarse en la práctica por cualquiera de los procedimientos siguientes. La solución del éter en glicol propilénico acuoso,
45. puede prepararse a temperatura superior a la del ambiente y dejarla enfriar luego. O bien, el glicol propilénico puede calentarse con el éter, y añadir agua en cualquier fase posterior de la preparación de la solución. Asimismo, puede calentarse el éter
50. con parte del glicol, y añadir luego el resto de éste y el agua, bien juntos, o bien primero el glicol y a continuación el agua. En otro método, el éter  $\beta:\gamma$ -dihidroxipropílico puede calentarse ligeramente por encima de su punto de fusión, y añadirse luego
55. al glicol propilénico, adicionando luego agua a la mezcla. En el caso de éter o-tolil  $\beta:\gamma$ -dihidroxipropílico (punto de fusión 68 a 70° C.), la temperatura puede elevarse, ventajosamente, a 75° C.

- De estos métodos, los dos últimos son especialmente ventajosos para emplearlos en aplicaciones a gran escala.

Se ha comprobado que, aplicando este invento, la solubilidad en el agua de los éteres p-clo-



65. rofenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico y *o*-tolil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico, puede aumentarse hasta alcanzar un valor del orden del 10%, resultado que no hacen presagiar las propiedades de los éteres, de la etil-urea ni del glicol propilénico. Además, el aumento de solubilidad en el agua, va acompañado de una mejora de algunas de las propiedades terapéuticas de los éteres, por ejemplo de sus propiedades antibacterianas, que hay que considerar como complemento del aumento de solubilidad.

75. A continuación, y por vía de ejemplo, se describen métodos de aplicación de este invento a la práctica.

80. EJEMPLO I - A la temperatura ambiente, la solubilidad en el agua de éter *o*-tolil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico, no excede del 2%. Cuando ese éter se disuelve en agua que contiene 8% en peso de etil-urea, puede obtenerse una solución que contenga 3,2 g. de éter por 100 ml. de solución. Análogamente, al disolver el éter en agua con un contenido de 16% en peso de etil-urea, puede conseguirse una solución que contenga 6,4 g. de éter por 100 ml. de solución. Asimismo, cuando se disuelve el éter en agua con el 32% en peso de etil-urea, puede lograrse una solución que contenga 12,8 g. de éter por 100 ml. de solución.

90. EJEMPLO II - La solubilidad del éter *p*-clorofenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxi-propílico en agua, a la temperatura ambiente, no excede del 1%. Cuando el éter se disuelve en agua que contenga etil-urea, la solubilidad crece



en las proporciones siguientes:

	<u>% en peso de etil-urea.</u>	<u>g. de éter por 100 ml. de solución.</u>
95.	16%	3,2
	32%	6,4
	60%	12,8

**EJEMPLO III** - La solubilidad del éter o-tolil $\beta$  : $\gamma$ -dihidroxipropílico en el agua, a la temperatura ambiente, como se indica en el Ejemplo I, no excede del 2%.

100. Al disolver el éter en mezclas de glicol propilénico y agua, de acuerdo con la columna 1 de la tabla siguiente, a las temperaturas indicadas en la columna 2, las soluciones contenían los pesos de éter que figuran en la columna 3, por 100 ml. de la solución de glicol etilénico.

110.	<u>Volumen de glicol propilénico por 100 volúmenes de solución acuosa de glicol propilénico.</u>	<u>Temperaturas °C.</u>	<u>g. de éter por 100 ml. de glicol propilénico acuoso.</u>
	15	21 a 24	1,5 a 1,7
	30	21 a 25	2,6 a 2,8
	40	24 a 28	6,6 a 7,5

115. Se ha comprobado que pueden obtenerse soluciones estables sobresaturadas de éter o-tolil en glicol propilénico acuoso, preparando una solución a una temperatura superior a la ambiente, y en friando luego a esta temperatura. Así, puede permanecer clara, por lo menos durante algunos días, una solución que contenga 10 g. de éter o-tolil en 100 ml. de glicol propilénico acuoso que contenga 20 volúmenes de glicol propilénico en 100 volúmenes de

120.

175141

- 6 -



la solución acuosa de glicol propilénico preparada  
125. a temperatura más elevada, y dejada enfriar luego  
a 20° C.

- N O T A -

Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo  
130. a cabo en la práctica, se hace constar que los procedimientos anteriormente descritos son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere  
135. a una Patente presentada en Inglaterra con fecha 28 de Junio de 1946, bajo el número 19.439, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del invento y por lo que se  
140. solicita Patente de Invención por veinte años en España: "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE ÉTERES"; caracterizándose por lo siguiente:

1º - Procedimiento de fabricación de éteres que incluye un proceso para aumentar la solubilidad en el agua de los éteres aril  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxipropílicos, y especialmente de los éteres p-clorofenil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxipropílico y o-tolil  $\beta$ : $\gamma$ -dihidroxipropílico, que comprende el asociar con el éter una proporción de etil-urea, o de glicol propilénico, o

COPIA DE LA ORIGINAL

175741-7-



150. de una mezcla de estas dos substancias.

2º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye un proceso, según lo especificado en la reivindicación 1, en el que el éter se junta con la etil-urea o con el glicol propilénico, y la mezcla se disuelve luego en agua.

155.

3º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye un proceso, según lo especificado en la reivindicación 1, en el que el éter se disuelve en una solución acuosa de etil-urea, o de glicol propilénico, o de ambos.

160.

4º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye un proceso, según lo especificado en la reivindicación 1, en el que se prepara una solución del éter en glicol propilénico acuoso, a una temperatura superior a la del ambiente, y luego se deja enfriar dicha solución.

165.

5º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye un proceso, según lo especificado en la reivindicación 1, en el que el glicol propilénico se calienta con el éter, y se añade agua a la solución en cualquier fase ulterior.

170.

6º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye un proceso, según lo especificado en la reivindicación 1, en el que el éter se calienta con parte del glicol propilénico, y el resto del glicol y el agua se añaden subsiguientemente, bien juntos, o primero el glicol propilénico y luego el agua.

175.

175141

- 8 -



180. 7º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye un proceso, según lo especificado en la reivindicación 1, en el que el éter  $\beta:\gamma$ -dihidroxi-propílico se calienta ligeramente por encima de su punto de fusión, se junta con el glicol propilénico, y luego se añade agua a la mezcla.

185. 8º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye un proceso para aumentar la solubilidad de los éteres aril  $\beta:\gamma$ -dihidroxi-propílicos en el agua, prácticamente tal como se ha descrito en cualquiera de los ejemplos específicos antes indicados.

190. 9º - Procedimiento de fabricación de éteres, que incluye una solución acuosa de un éter aril  $\beta:\gamma$ -dihidroxi-propílico, siempre que se prepare o produzca por el proceso especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

195. 10º - Procedimiento de fabricación de éteres, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 Septiembre de 1946.

THE BRITISH DRUG HOUSES LIMITED

Por Poder de J. GOMEZ ACEBO