

27 AGO 

429585

COFC/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: INSTITUT DE RECHERCHES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES
APPLIQUEES - IRCEBA

Residencia : 38, rue de Lisbonne, 75008 PARIS, Francia.

Enunciado : PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ALCANOL SUPERIOR.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente británica (provisional)
nº. 40568/73 del 29 de agosto de 1973



1

El presente invento se refiere a la aplicación en terapéutica de alcanoles superiores en calidad de ingredientes activos útiles principalmente en el tratamiento de las molestias secretorias de la próstata, y particularmente en el tratamiento de la ademona prostática.

5

La Firma solicitante ha encontrado de forma sorprendente que era posible tratar con éxito a los pacientes que padecían molestias secretorias de la próstata, por medio de un medicamento que incluye por lo menos un alcohol superior o uno de sus ésteres como ingrediente activo.

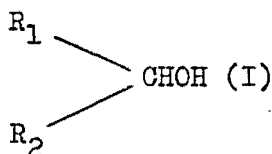
10

De acuerdo con el invento se recomienda una composición terapéutica útil particularmente en el tratamiento de las molestias secretorias de la próstata tal como la ademona prostática, caracterizándose dicha composición porque comprende, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable, una cantidad terapéuticamente activa de por lo menos un alcohol superior o uno de sus ésteres.

15

Por alcohol superior se entiende aquí los alcoholes primarios y secundarios con por lo menos 16 átomos de carbono y que responden a la fórmula general:

20



en donde:

25

R_1 es un resto hidrocarbonado lineal o ramificado saturado o insaturado, y R_2 representa el átomo de hidrógeno

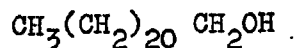


1 o un resto hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado o insaturado, siendo el número de átomos de carbono contenido en el conjunto $R_1 + R_2$ superior o igual a 15.

5 Los alcoholes de fórmula I, de 16 átomos de carbono o más, pueden prepararse según un método conocido en sí, por ejemplo mediante reducción del ácido homólogo o mediante reducción del derivado carbonilo (aldehído o cetona) homólogo. Los alcoholes superiores de fórmula I, saturados o insaturados pueden de un modo general prepararse según
10 los métodos indicados en el Tratado de Química Orgánica de Victor GRIGNARD, tomo V, páginas 615 a 641. MASSON & Cie, editores, Paris 1937.

A continuación se facilitan unos ejemplos de preparación en modo alguno limitativos para ilustrar el invento.

15 Ejemplo 1 : 1-Docosanol



Principio de preparación :

Reducción del ácido correspondiente mediante LiAlH_4 en eter, seguido de hidrolisis mediante un ácido diluido en
20 solución acuosa.

Método :

Se disuelven 4 g de ácido docosanoico en 150 ml de eter anhidro. Se añade progresivamente LiAlH_4 . Cuando termina la reacción se añaden 150 ml de una solución acuosa de ácido acético 1N. La fase etérea se separa, se decanta y se seca.
25



1 Después de rectificación a vacío, se recogen 1 g aproximadamente de 1-docosanol.

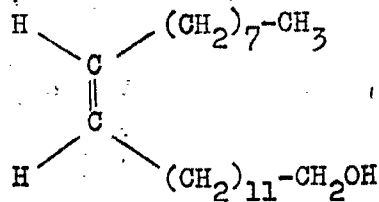
Punto de fusión: 69-71°C

Punto de ebullición : 180°C bajo 0,22 mm Hg.

5 Microanálisis encontrado para C₂₂H₄₆O: C% = 80,98
H% = 14,11
O% = 4,90

10 Los alcoholes de los ejemplos 2 a 6 se han obtenido por reducción del ácido o del derivado carbonilo correspondiente.

Ejemplo 2 : 13cis-Docosen-1-ol



15

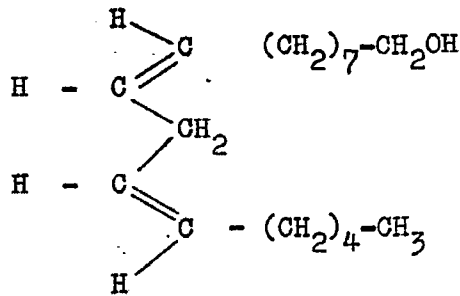
Análisis para C₂₂H₄₄O

Calculado : C = 81,40% ; H = 13,55%

Encontrado: C = 81,20% ; H = 13,60%

Ejemplo 3 : 9cis,12cis-Octadecadien-1-ol

20



25



1 Análisis para $C_{18}H_{34}O$
 Calculado : C = 81,12% ; H = 12,76%
 Encontrado : C = 80,20% ; H = 12,90%

Ejemplo 4 : (ejemplo limitado)

5 1-Hexadecanol $CH_3-(CH_2)_{14}-CH_2OH$
Punto de fusión (en tubo) : 49-50°C
Punto de ebullición : 130-132°C bajo 1 mm Hg.
Análisis para $C_{16}H_{34}O$:
 Calculado : C = 79,34% ; H = 14,04%
10 Encontrado : C = 79,80% ; H = 13,90%

Ejemplo 5 (ejemplo comparativo)

 1-Dodecanol $CH_3(CH_2)_{10}CH_2OH$
Punto de fusión (en tubo) : 25-26°C
Punto de ebullición : 100-101°C bajo 1 mm Hg
15 Análisis para $C_{12}H_{26}O$:
 Calculado : C = 77,42% ; H = 13,98%
 Encontrado : C = 77,60% ; H = 13,80%

Ejemplo 6

20 2-Eicosanol $CH_3-(CH_2)_{17}-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_3$

Punto de fusión : 60-61°C

El producto del ejemplo 6 se ha preparado igualmente según un procedimiento más práctico descrito a continuación.

25 Ejemplo 6bis



1

2-Eicosanol

5

Se disuelven 72,3 g de 1-clorooctadecano ($C_{18}H_{37}Cl$) en 200 ml de eter dietilico anhidro. Se pone en presencia de 6,1 g de virutas de magnesio bien seco. Se añaden progresivamente 11g de acetaldehido disuelto en 50 ml de eter dietilico anhidro. La mezcla se enfria bajo una corriente de agua fria y se agita durante tres horas.

10

A continuación se descompone el compuesto organometálico así obtenido mediante agitación con 75 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase etérea se separa, se lava con agua, se seca en Na_2SO_4 anhidro y luego se evapora. El producto obtenido que es el 2-Eicosanol se recristaliza en eter de petróleo.

15

Punto de fusión : 60 - 61°C

Análisis para $C_{20}H_{42}O$

Calculado : C = 80,53% ; H = 14,09%

Encontrado : C = 80,70% ; H = 14,01%

20

Para preparar composiciones terapéuticas que incluyan los alcoholes superiores según el invento se pueden utilizar vehículos líquidos o sólidos fisiológicamente aceptables. Los preparados sólidos comprenden principalmente los polvos, comprimidos, granulados, cápsulas, grageas, píldoras y supositorios.

25

El vehículo sólido que puede utilizarse comprende una o varias sustancias que actuan como diluyente, perfume



1 solubilizante, lubricante, ligante, tensio-activo, o agente de desintegración del comprimido. El vehículo sólido puede comprender igualmente una o varias sustancias de encapsulado.

5 En forma de polvo el compuesto activo está asociado con el vehículo sólido finamente dividido. En los comprimidos el compuesto activo se mezcla en proporciones convenientes con un vehículo que tiene las propiedades ligantes requeridas. Los polvos y comprimidos comprenden del 1 al 90% en peso de ingrediente activo. Entre los vehículos sólidos se pueden
10 principalmente citar el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, la sacarosa, la glucosa, la lactosa, la pectina, la dextrina, el amidón, la gelatina, la goma adragante, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, las ceras de bajo punto de fusión y la manteca de cacao.

15 Los preparados líquidos comprenden las soluciones, suspensiones y emulsiones. El vehículo puede en este caso estar constituido por una solución acuosa de polietilenglicol, o de polipropilenglicol por una parte, y por aceite por otra parte, en particular, aceite de oliva.

20 Las suspensiones acuosas para utilizaciones orales se preparan dispersando el compuesto activo finamente dividido en agua con una sustancia viscosa, una goma natural o sintética, una resina, etc...por ejemplo con goma arábica, una resina intercambiadora de iones, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o cualquier otro agente de suspensión bien co-
25



1 nocado. A continuación se resumen los resultados de los ensayos farmacológicos que se han realizado.

5 Se examinan las modificaciones histológicas aportadas al epitelio de ratas adultas. En efecto se ha descubierto que los productos del invento eran capaces de estimular la función de la próstata de ratas adultas sometidas a un tratamiento por vía oral que oscila entre 15 días y 3 meses y esto con dosis muy pequeñas, puesto que se manifiesta una mejora notable por ejemplo, con dosis de 0,5 mg por kg de peso del animal y por día, para el producto del ejemplo 1.

10

TECNICA

15 Unas ratas adultas, de aproximadamente 9 meses, reciben cada día durante el tiempo indicado el alcohol superior en la dosis indicada, en un excipiente que es por ejemplo aceite de oliva.

 Unas ratas testigo no reciben más que el excipiente.

20 En el ensayo descrito, los animales han sido tratados 6 días por semana durante 7 semanas. El alcohol superior ha sido administrado en solución bajo el volumen de 0,1 ml/100g en peso del animal, es decir a una concentración de 0,5 g de producto por litro de aceite.

20

25 Al final del experimento, los animales testigo y los animales tratados se sacrifican, se extrae la parte ventral de las próstatas, se fija en baño de alcohol y a continuación se examina histológicamente.

25



1 El aspecto leído sobre los cortes de próstatas se anota según la escala siguiente:

Epitelio + 1

5 Incremento del epitelio del borde de las glándulas centrales tomando un aspecto cúbico y ocupando más de la mitad externa de la superficie de la próstata.

Epitelio + 2

Incremento del epitelio tomando por todas partes el carácter cilíndrico.

10 Epitelio + 3

Epitelio por todas partes idéntico al del de las glándulas de borde.

Epitelio + 4

15 Hiperlasia papilar del epitelio con hipersecreción (este "escalón" no se ha observado en los ensayos que se han efectuado).

A continuación se facilitan los resultados relativos (tablas I y II) a las próstatas ventrales examinadas después del sacrificio de los animales testigo y de los animales tratados que han recibido el 1-docosanol en la dosis indicada.

20 TABLA I. Examen en el centro del órgano

LOTES	Número de animales	Epitelio 1 +	Epitelio 2 +	Epitelio 3 +
testigo	19	14	5	0

tratados	20	4	16	0

25



1 TABLA II. Examen en la periferia

LOTES	Número de animales	Epitelio 1 +	Epitelio 2 +	Epitelio 3 +
de ensayo	19	5	10	4

tratados	20	0	13	7

5

Cálculos estadísticos

10

La tabla I muestra que los animales se dividen en dos clases, según el estado de su epitelio. El lote testigo y el lote tratado han sido comparados por el método denominado del Chi 2, el cual en este ejemplo tiene el valor de 11,167, lo que proporciona con un grado de libertad una probabilidad de diferencia significativa superior a 999/1.000 para la efectividad del 1-docosanol.

15

En la tabla II, los animales están divididos en tres clases, según el estado de su epitelio prostático. El método denominado Chi 2 toma el valor de 6,360, lo que con dos grados de libertad proporciona una probabilidad de diferencia significativa comprendida entre 95 y 98 posibilidades sobre 100 para la efectividad del 1-docosanol.

20

En la tabla III se han consignado los resultados de los ensayos emprendidos con los productos de los ejemplos 2 a 6 de acuerdo con la técnica indicada anteriormente.

25



AGO. 1974

1

TABLA III

Examen de la periferia de la próstata

LOTES	Número de animales	Epitelio 1 +	Epitelio 2 +	Epitelio 3 +
testigo	30	11	14	5

Ejemplo 2	15	2	7	6

Ejemplo 3	15	3	4	8

Ejemplo 4	16	4	8	4

Ejemplo 5	15	5	8	2

Ejemplo 6	15	3	4	8

5

10

15

El análisis estadístico de los resultados de la tabla III muestra:

a) que los productos de los ejemplos 2, 3 y 6 son significativamente activos,

20

b) que el producto del ejemplo 5 es significativamente inactivo, (resultados idénticos a los animales testigo), y

c) que el producto del ejemplo 4 es poco activo.

25

En la serie de los alcanoles, resulta que los alcoholes de los ensayos anteriormente mencionados que tienen un número de átomos de carbono inferior a 16 son inactivos y que los



1 alcoholes que tienen un número de átomos de carbono superior
a 16 son activos, estando el límite constituido por el número
16 tal y como se ilustra por el ejemplo 4.

5 En otros términos si se define el índice EPP (examen
de la periferia de la próstata) como la relación de la suma
del conjunto de los sujetos clasificados "epitelio 1+" afec-
tado con el coeficiente 1, clasificados "epitelio 2+" afec-
tado con el coeficiente 2 y clasificados "epitelio 3+" afec-
tado con el coeficiente 3, por el número de animales se ob-
10 serva como se ha indicado en la Tabla IV que existe inacti-
vidad si EPP es inferior a 2 y actividad a nivel de próstata
si EPP es superior a 2.

TABLA IV

	<u>LOTES</u>	<u>E P P</u> \pm
15	Animales testigo (tabla II)	37:19 = 1,94
	Animales testigo (tabla III)	54:30 = 1,80

	Ejemplo 1	47:20 = 2,35
20	Ejemplo 2	34:15 = 2,26
	Ejemplo 3	35:15 = 2,33
	Ejemplo 6	35:15 = 2,33

	Ejemplo 4	32:16 = 2,00

25	Ejemplo 5	27:15 = 1,80



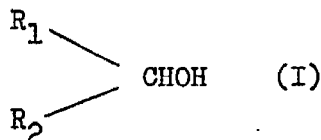
1 * EPP = $\frac{1x(\text{Epitelio } 1+) + 2x(\text{Epitelio } 2+) + 3x(\text{Epitelio } 3+)}{\text{Número de animales examinados}}$

5 De lo que antecede resulta que los alcoholes superiores de 16 átomos de carbono o más, particularmente el 1-docosanol que es el producto preferido actúan útilmente en la próstata tanto como producto de restablecimiento de la función de la próstata en caso de molestias secretorias por insuficiencia de este órgano.

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

REIVINDICACIONES

15 1. Procedimiento de preparación de un alcohol superior que tiene por lo menos 16 átomos de carbono, útil en terapéutica para el tratamiento de las molestias secretorias de la próstata, y que responde a la fórmula general:



20 y sus ésteres, caracterizándose dicho procedimiento porque se somete a una reacción de reducción según un método conocido en sí, un ácido o un derivado carbonilo correspondiente.

 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol superior es el 1-docosanol.

25 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el alcohol superior es el 13cis-docosen-1-ol-



1 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque el alcanol superior es el 9cis,12cis-octadeca-
dien-1-ol.

5 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque el alcanol superior es el 2-eicosanol.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ALCANOL SUPERIOR.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de catorce páginas meca-
nografiadas.

Madrid, 27 de agosto 1974

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25