

1442500

P.- 61.674

3 NOV. 1975

JV-Cde 29828
Serie 138+139-II
"Polymères anti-
inflammatoires
en général"

Int. Cl. 2: C08F, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de L'OREAL

sociedad anónima francesa,

con domicilio en 14, rue Royale, París 8^o, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE POLIMEROS CON
ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA"

1.11.75

La presente invención tiene por objeto nuevos polímeros utilizables en particular en el campo farmacéutico, el procedimiento de preparación de estos nuevos polímeros, y las composiciones que los contienen.

5 Se ha propuesto ya utilizar como medicamentos polímeros que contienen en sus cadenas macro-moleculares moléculas de una sustancia activa, con objeto de obtener una acción retardada y prolongada de la sustancia activa por su liberación progresiva en el organismo.

10 Se han estudiado diversos tipos de polímeros en numerosos campos de la terapéutica sin haber llegado, no obstante, a una explotación comercial válida.

15 En efecto, se ha comprobado que en ciertos casos los polímeros, que contienen en forma de ramificaciones la sustancia activa, no tienen actividad alguna con el tiempo o tienen una actividad inferior a la actividad de la sustancia activa considerada aisladamente.

20 Por estas razones, los polímeros denominados "polímeros anti-inflamatorios", es decir polímeros que tienen en forma de ramificaciones una sustancia conocida como anti-inflamatoria, no han sido objeto hasta ahora de investigaciones importantes en el campo terapéutico.

25 Entre las numerosas sustancias activas anti-inflamatorias conocidas y utilizadas corrientemente en terapéutica, algunas de ellas presentan una actividad ver-

daderamente notable, pero no están sin embargo desprovistas de numerosos inconvenientes, lo cual limita considerablemente su empleo.

Este es en particular el caso del ácido (p-clorobenzoil)-1-metoxi-5-metil-2-indol-acético-3 ó Indometacina, del ácido trifluorometil-3'-difenilamino-carboxílico-2- ó ácido flufenámico, del ácido dimetil-2',3'-difenilamino-carboxílico-2 ó ácido mefenámico, del ácido (metil-10-fenotiazinil-2)-2-acético o ácido metiazínico, y del ácido trifluorometil-3'-fenilamino-2-piridin-carboxílico-3 ó ácido niflúmico, todos los cuales presentan una actividad anti-inflamatoria rápida después de la absorción o la aplicación tópica, pero cuya toxicidad es relativamente alta. En efecto, se ha comprobado que numerosas sustancias activas de este tipo son ulcerígenas y no pueden prescribirse, por tanto, sin exponerse a numerosos riesgos.

De ello se sigue, así pues, que un gran número de pacientes no pueden ser tratados con ayuda de anti-inflamatorios enérgicos y que no puede prescribirse terapéutica alguna de reemplazamiento.

La Sociedad solicitante, después de importantes investigaciones, acaba de comprobar de un modo totalmente sorprendente, que era posible por vía oral, obteniendo al mismo tiempo una acción retardada y prolongada

da, reducir considerablemente la toxicidad y la acción ulcerígena utilizando como compuesto activo anti-inflamatorio polímeros que contienen en forma de ramificaciones moléculas activas anti-inflamatorias conocidas.

5 La actividad por vía oral de estos nuevos polímeros anti-inflamatorios ha demostrado ser, sin embargo, en la mayor parte de los casos, superior a la de las moléculas anti-inflamatorias solas.

10 Por vía tópica, se ha encontrado que la actividad es del mismo orden de magnitud, pero se ha demostrado que los polímeros están exentos de efectos secundarios, mientras que las moléculas anti-inflamatorias solas, por aplicación tópica, entrañan en general una mortalidad importante de los animales de laboratorio.

15 La presente invención tiene por objeto, como producto industrial nuevo, polímeros caracterizados por el hecho de que contienen en sus cadenas macro-moleculares en forma de ramificaciones laterales, moléculas anti-inflamatorias de función ácido carboxílico, unidas químicamente a las cadenas macro-moleculares por intermedio
20 de funciones covalentes.

Los nuevos polímeros de acuerdo con la invención tienen un peso molecular medio comprendido por regla general entre 2.000 y 1.000.000.

25 Las cadenas macro-moleculares de los polímeros

de acuerdo con la invención, pueden ser homopolímeros, es decir polímeros resultantes de la polimerización de un solo monómero. Estas cadenas macro-moleculares pueden ser igualmente copolímeros (bipolímeros, terpolímeros, etc...), es decir polímeros resultantes de la polimerización de al menos dos monómeros con insaturación etilénica.

En los copolímeros que están formados, por tanto, al menos por dos grupos monómeros diferentes, uno solo de los grupos lleva como sustituyente la molécula anti-inflamatoria.

El otro monómero, o los otros monómeros en el caso de que las cadenas macro-moleculares estén constituidas por más de dos monómeros, se elige por regla general en función de la aplicación deseada.

Se concibe, por lo tanto, que es posible conferir a los polímeros propiedades distintas jugando solamente con la naturaleza del otro o de los otros monómeros que constituyen las cadenas macromoleculares de los copolímeros.

Entre estos monómeros, se pueden citar en particular:

- los ésteres vinílicos de ácidos grasos que tienen de 8 a 18 átomos de carbono tales como el estearato de vinilo, el octanoato de vinilo, el dodecanoato de

vinilo y el decanoato de vinilo;

- los acrilatos y metacrilatos de alcoholes grasos que tienen de 8 a 18 átomos de carbono tales como los acrilatos y metacrilatos de octilo, de dodecilo o de octadecilo;

5

- los ésteres alílicos y metálicos de ácidos que tienen de 2 a 18 átomos de carbono tales como los acetatos, propionatos, butiratos, hexanoatos, octanoatos, decanoatos, dodecanoatos, octadecanoatos y eicosanoatos de alilo y de metililo;

10

- los acrilatos y metacrilatos de N,N-dialcoholaminoalcohol tales como el metacrilato de dimetilaminoetililo o el metacrilato de dietilaminoetililo, eventualmente cuaternizado;

15

- los compuestos heterocíclicos vinílicos, tales como la N-vinilpirrolidona, y las N-acriloil- y metacriloil-D-glucosaminas.

20

Algunos de estos monómeros, tales como la N-vinilpirrolidona favorecen la solubilidad en las soluciones acuosas, y otros, tales como los que contienen cadenas grasas, favorecen la solubilidad en los aceites.

25

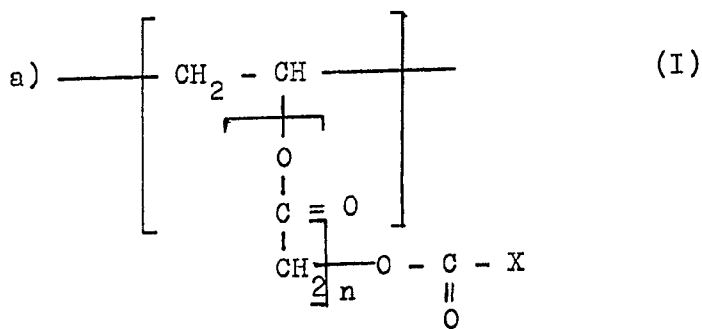
Se comprende, por tanto, todo el interés que presentan los nuevos polímeros anti-inflamatorios de acuerdo con la invención, puesto que seleccionando de manera apropiada el o los monómeros, será posible con ayuda de

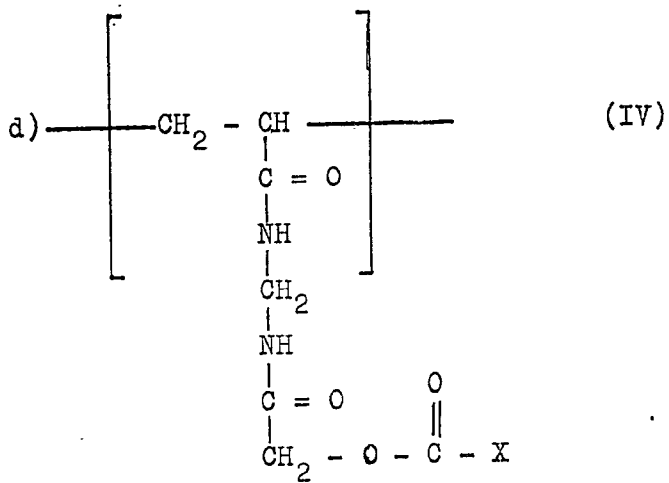
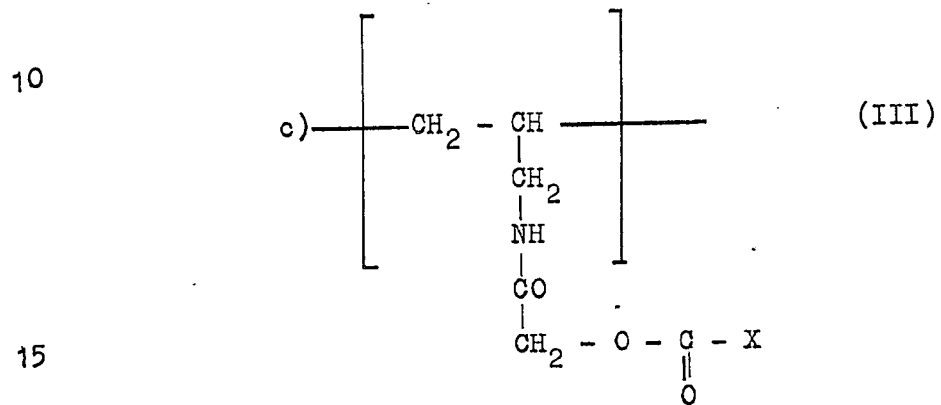
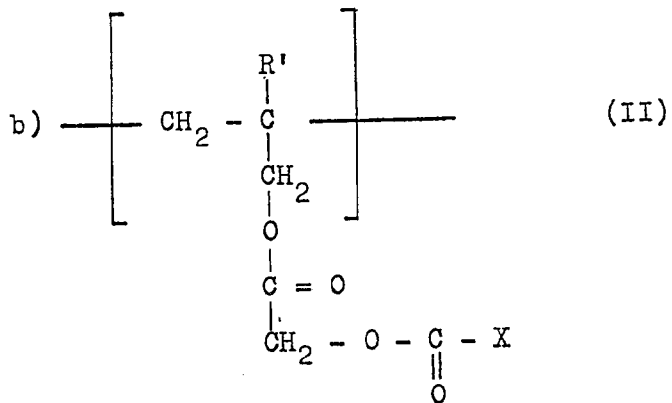
una sola y misma molécula anti-inflamatoria, utilizarla sea en composiciones acuosas, o sea en composiciones oleosas, lo cual no era posible hasta ahora con las moléculas anti-inflamatorias solas, es decir no fijadas en las cadenas de un polímero.

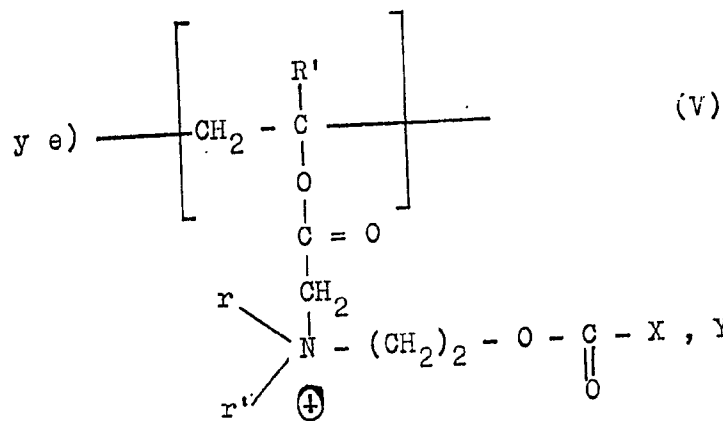
Como se ha indicado anteriormente, las moléculas anti-inflamatorias están unidas a las cadenas macromoleculares por intermedio de funciones covalentes.

Como se verá después, estas funciones pueden ser muy diversas.

Según un primer modo de realización, los polímeros de acuerdo con la invención son homopolímeros, es decir que están constituidos por una repetición de grupos, tales como los que responden a las fórmulas siguientes:







en las cuales:

n es un número entero de 1 a 10, y preferiblemente de 1 a 3 inclusive,

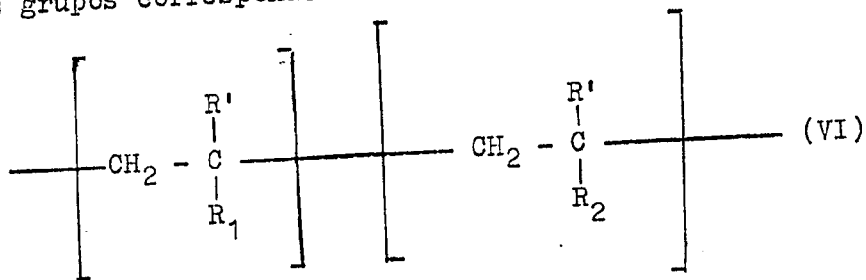
R' representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

r y r' representan radicales alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono,

Y representa Cl o Br,

y X representa un resto arilo, alcoholarilo o heterocíclico aromático derivado de una molécula anti-inflamatoria.

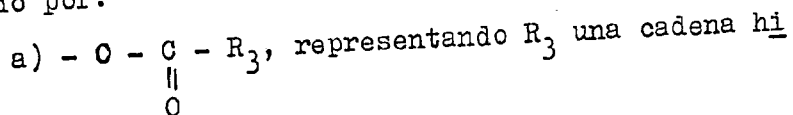
Según un segundo modo particular de realización, los polímeros de acuerdo con la invención son bipolarimeros cuyos grupos corresponden a la fórmula general siguiente:



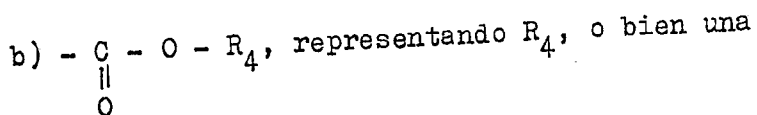
en la cual:

R' representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo,

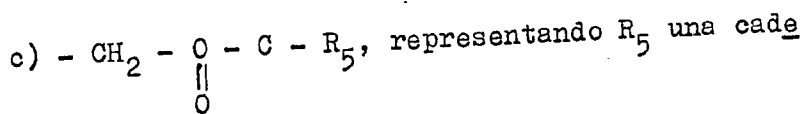
R₁ representa un radical seleccionado del grupo constituido por:



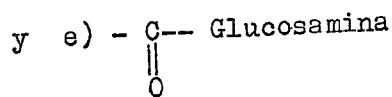
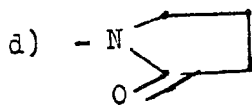
drocarbonada saturada que tiene de 8 a 18 átomos de carbono,



cadena hidrocarbonada saturada que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, o bien un radical N, N'-dialcoholaminoetilo, teniendo los radicales alcohol de 1 a 3 átomos de carbono,

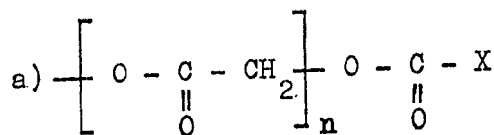


na hidrocarbonada saturada que tiene de 2 a 18 átomos de carbono,

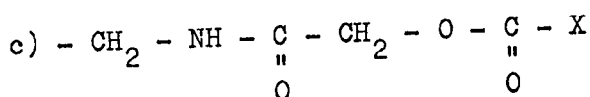
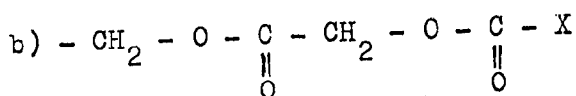


25 y R₂ representa un radical seleccionado del grupo constituido por:

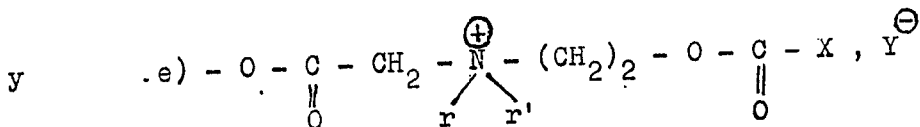
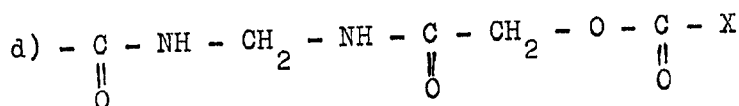
27.8.73.



5



10



15

en las cuales:

r y r' representan radicales alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, e Y representa Cl ó Br,

n es un número entero de 1 a 10, y con preferencia de 1 a 3 inclusive,

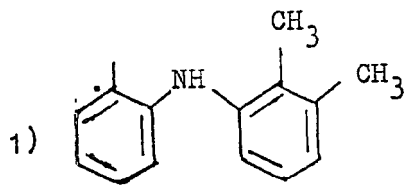
20

y X representa un resto arilo, alcohilarilo o heterocíclico aromático derivado de una molécula anti-inflamatoria.

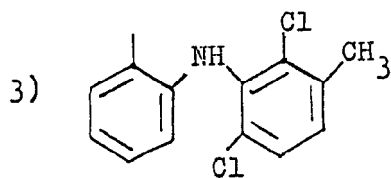
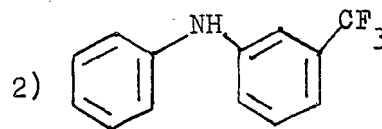
25

De acuerdo con la invención, las moléculas anti-inflamatorias X que se fijan sobre las cadenas macromoleculares pueden ser de estructura diferente y corres-

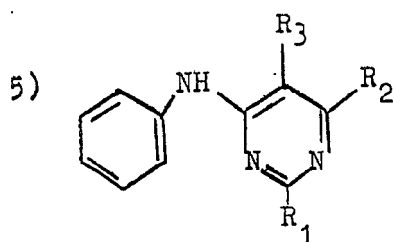
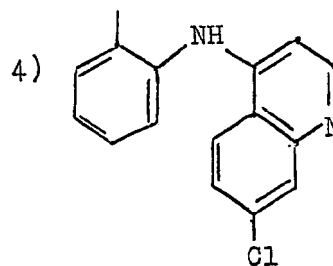
ponder a las fórmulas siguientes:



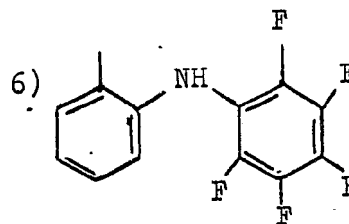
5



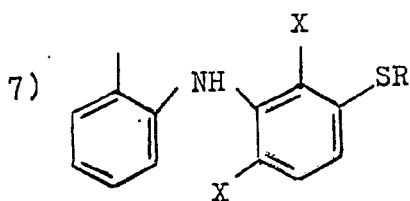
10



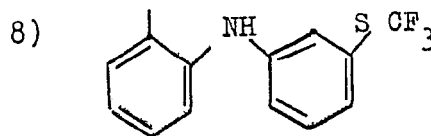
15



$R_1 = R_2 = R_3 =$ alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, o bien Cl, Br, F ó I

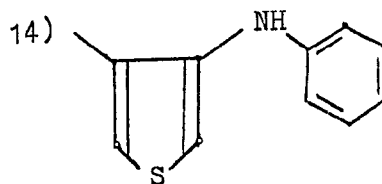
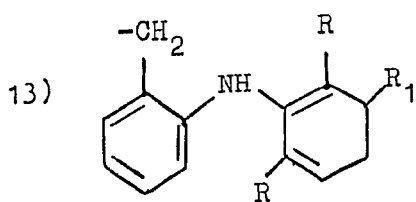
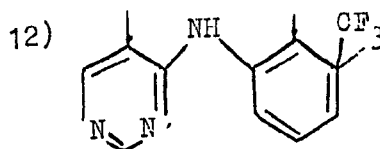
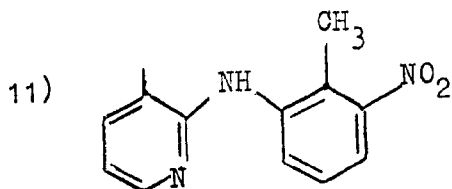
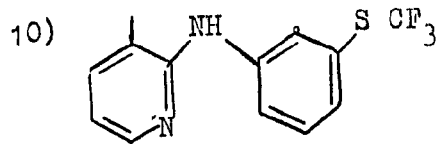
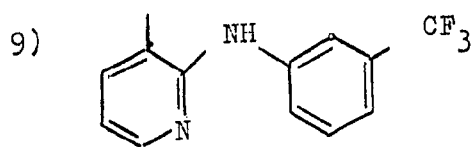


20



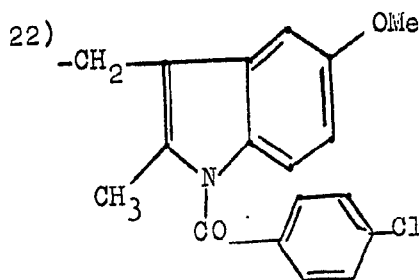
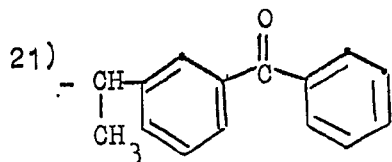
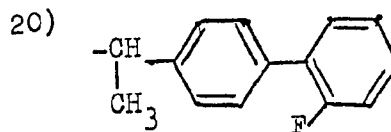
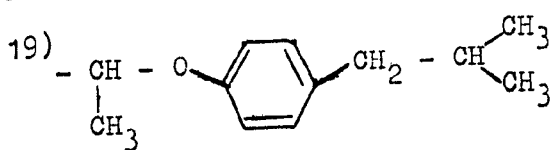
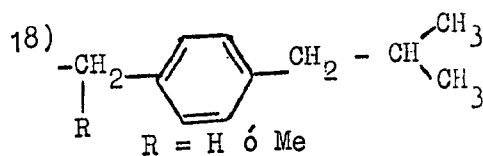
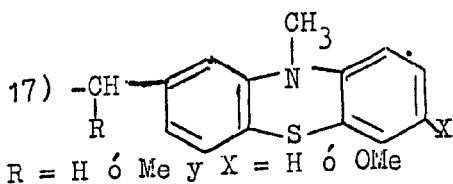
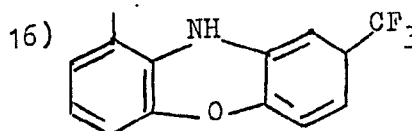
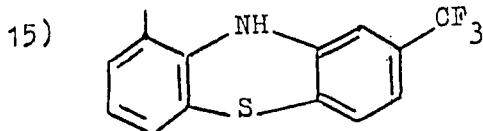
X = Cl, Br, F ó I, y R = alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono

25

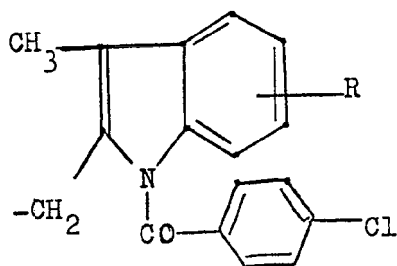


R = H, Cl, Me, OMe

R₁ = H, Me, OMe, CF₃



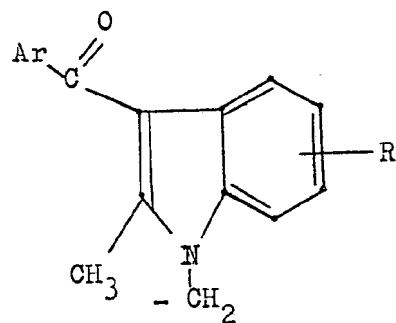
23)



5

R = OMe ó CF₃ en posición 5 ó 6

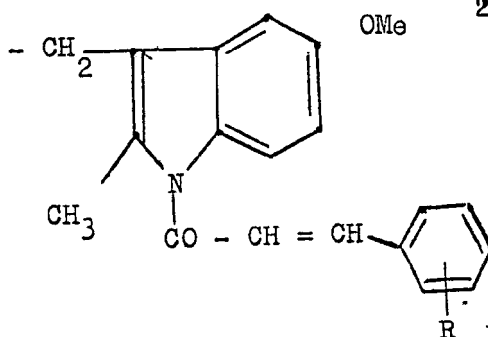
24)



R = OMe ó CF₃ en posición 5 ó 6, y Ar = Fenilo o fenilo sustituido por 1 o varios halógenos.

10

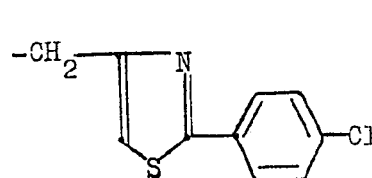
25)



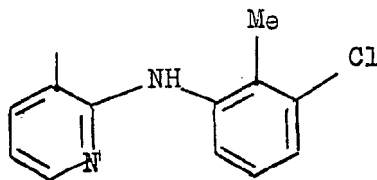
15

R = Cl, Br, I, F

26)



27)



20

De acuerdo con la invención, los polímeros tienen un contenido del grupo sustituido por una molécula anti-inflamatoria comprendido generalmente entre 10 y 100% en peso con relación al peso total de los polímeros.

25

Este contenido que, como se puede constatar,

28.8.73

puede variar dentro de amplias proporciones, depende para cada polímero de la utilización a la que esté destinado.

La presente invención tiene igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los nuevos polímeros anti-inflamatorios.

Estos polímeros se pueden preparar según dos procedimientos distintos:

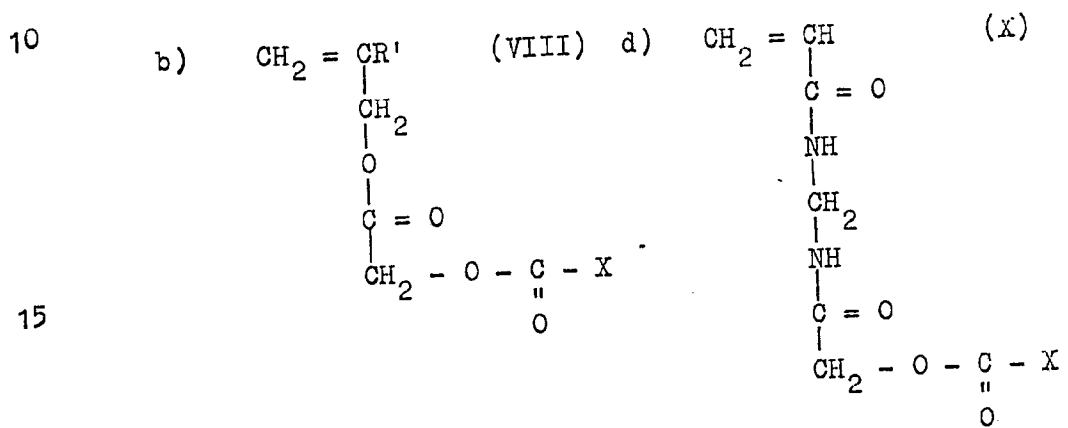
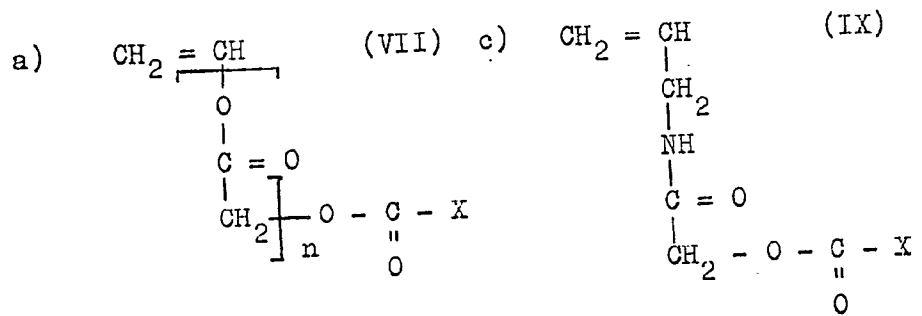
1º. El primer procedimiento (procedimiento 1) consiste en homopolimerizar o copolimerizar un monómero portador de una función reactiva que permite formar, con las moléculas anti-inflamatorias de función ácido carboxílico, enlaces covalentes del tipo de los enumerados arriba.

Después de la homopolimerización o copolimerización de este monómero con uno o varios otros monómeros, se hace luego reaccionar el homopolímero o copolímero obtenido con la molécula anti-inflamatoria en una proporción correspondiente al polímero que se desea obtener.

2º. El segundo procedimiento (procedimiento 2), que se utiliza de modo preferente, consiste en la preparación, en una primera etapa, de un monómero de una molécula anti-inflamatoria denominado "monómero anti-inflamatorio" que a continuación se somete a homopolimerización o copolimerización con uno o varios otros monómeros.

Como monómeros de este tipo, se pueden citar

en particular los que corresponden a las fórmulas siguientes:



20 en las cuales n, R' y X tienen los mismos significados que anteriormente.

En estos dos procedimientos, las reacciones de polimerización son idénticas y pueden efectuarse según los métodos convencionales de polimerización, es decir en masa, en solución, en suspensión o en emulsión.

25 Las temperaturas de polimerización están com-

prendidas por regla general entre aproximadamente 50° y 120°C.

5 Los iniciadores de polimerización son iniciadores clásicos de polimerización de tipo radical, pero su elección depende principalmente de los diferentes monómeros utilizados y del medio de reacción.

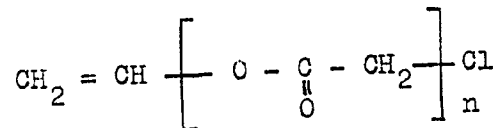
10 Entre los diferentes iniciadores utilizables, se pueden citar en particular los peróxidos, tales como el peróxido de benzoílo, el peróxido de lauroílo, el peróxido de acetilo, el hidroperóxido de terc-butilo, y el hidroperóxido de benzoílo; los catalizadores que, por descomposición, desprenden un gas inerte tal como el azo-bis-isobutironitrilo; los catalizadores de óxido-reducción tales como el persulfato de sodio, el sulfito de sodio y el agua oxigenada. La concentración del iniciador
15 está comprendida por regla general entre 0,2 y 35%, y con preferencia entre 0,5 y 20% en peso con relación al peso total del o de los monómeros.

20 El peso molecular de los polímeros de acuerdo con la invención puede regularse introduciendo en el curso de la polimerización pequeñas cantidades (de 0,5 a 0,4% en peso) de un agente regulador de las cadenas tal como los aldehídos, como el aldehído butírico o sustancias cloradas tales como el cloroformo, el bromoformo y el tetracloruro de carbono, etc., ...
25

Al final de la polimerización, los polímeros obtenidos pueden, si se desea, someterse a una purificación, por ejemplo tratándolos con ayuda de resinas cambiadoras de iones.

5 Dentro del marco del primer procedimiento, la homopolimerización o la copolimerización del monómero portador de una función reactiva, va seguida luego por una esterificación o por una cuaternización, efectuándose estas reacciones según los métodos utilizados convencionalmente para los tipos de reacciones de que se trata.

10 Los "monómeros anti-inflamatorios" de las fórmulas (VII) y (VIII) se preparan haciendo reaccionar la sal de sodio de la molécula anti-inflamatoria de función ácido carboxílico, por una parte con un compuesto de fórmula:



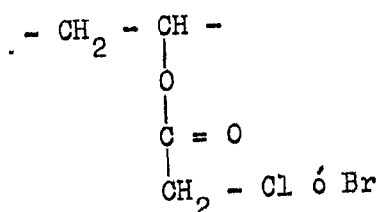
20 y, por otra parte, con el cloroacetato de alilo o de metililo.

25 Los "monómeros anti-inflamatorios" de las fórmulas (IX) y (X) se preparan de la misma manera haciendo reaccionar con la sal de sodio de la molécula anti-inflamatoria de función ácido carboxílico la N-alil-cloroace

tamida y la N-(clorometilcarbonilamino-metil)-acrilamida.

La reacción entre la sal de sodio y el compuesto clorado se lleva a cabo con preferencia en presencia de un disolvente tal como la dimetilformamida a la temperatura ambiente o en caliente.

Los grupos amonio cuaternarios tales como los de la fórmula (V) se obtienen por reacción de cuaternización de ésteres de N,N'-dialcoholaminoetilo de molécula anti-inflamatoria con función ácido carboxílico, con ayuda de homopolímeros o de copolímeros que tienen grupos de fórmula:



La presente invención tiene igualmente por objeto, como medicamentos nuevos, los polímeros de acuerdo con la invención tales como los que acaban de ser descritos arriba.

De modo preferente, los copolímeros anti-inflamatorios están asociados a un excipiente farmacéutico apropiado, constituyendo así composiciones farmacéuticas.

Entre los diferentes excipientes farmacéuticos que se pueden utilizar para la realización de las compo-

siciones farmacéuticas, se pueden citar en particular los descritos en la patente americana Núm. 2.888.380.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden encontrarse en una forma apropiada para una administración oral, por ejemplo en forma de comprimidos, de suspensiones acuosas u oleosas, de polvos o granulados dispersables, de emulsiones, de cápsulas duras o blandas, o de jarabes o elixires.

10 Se pueden preparar las composiciones destinadas a la administración oral por cualquier procedimiento conocido en la práctica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o varios agentes tales como agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes, y agentes de conservación,
15 a fin de proporcionar una preparación farmacéutica elegante y de gusto agradable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar igualmente en una forma apropiada para aplicación por vía tópica, por ejemplo en forma de pomadas, o de lociones, o también en forma de aerosoles.
20

Las pomadas y lociones obtenidas con ayuda de los polímeros anti-inflamatorios de acuerdo con la invención permiten evitar una migración rápida de la molécula anti-inflamatoria a través de la piel, lo cual tiene por
25 objeto reducir sus efectos secundarios al mismo tiempo

que garantiza una excelente actividad anti-inflamatoria sobre la parte tratada.

5 Según un modo particular de realización, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se presentan en forma de aerosoles. En esta forma de realización, los copolímeros anti-inflamatorios están acondicionados en bombas de tipo aerosol en solución acuosa, alcohólica o hidro-alcohólica, en mezcla con un gas propulsor adecuado.

10 Por aplicación en las partes del cuerpo a tratar, se produce la formación de una película que, en ciertos casos, puede ser totalmente insoluble en el agua, lo cual permite el contacto de la piel con el agua sin que se interrumpa el tratamiento anti-inflamatorio.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden entrar, además, en la composición de ciertos apósitos, o presentarse igualmente en una forma apropiada para administración por vía rectal (supositorio).

20 Cuando las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se administran por vía oral o rectal, las dosis diarias son de aproximadamente 100 mg a 5 g de polímero anti-inflamatorio. Sin embargo, estas dosis diarias pueden en ciertos casos sufrir determinadas variaciones; en efecto, dichas dosis dependen en gran parte del peso del paciente a tratar y de su edad.

25

Para las composiciones destinadas a una aplicación tópica, es decir en forma de pomadas o de lociones, o también en forma de aerosoles, la concentración en polímeros anti-inflamatorios está comprendida por regla general entre 0,1 y 10% con relación al peso total de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención permiten tratar todas las inflamaciones que se tratan en general con ayuda de las moléculas anti-inflamatorias solas.

Entre los diferentes síntomas de inflamaciones, se pueden citar en particular: las enfermedades reumáticas, por ejemplo el reumatismo articular, la osteoartritis y otras enfermedades de degeneración de las articulaciones, la artritis psoriásica, la gota y la fiebre reumática; el reumatismo de los tejidos blandos y por ejemplo la tendinitis, la periartritis y la periostitis; el reumatismo muscular agudo, por ejemplo la ciática, etc., ...

El interés de los copolímeros anti-inflamatorios de acuerdo con la invención reside, como se ha indicado con anterioridad, en el hecho de que, por administración oral, el efecto anti-inflamatorio no es inmediato pero se prolonga en el tiempo. Esto presenta la ventaja de espaciar por ejemplo el número de absorciones, garantizando al mismo tiempo una acción sin interrupción.

Sin embargo, la característica más importante de estos polímeros es su ausencia de toxicidad, al propio tiempo que poseen una excelente actividad anti-inflamatoria.

5 En consecuencia, gracias a estos polímeros, es posible administrar dosis elevadas, lo que tiene como resultado un aumento de la eficacia sin temor a efectos secundarios.

10 Por último, contrariamente a ciertos anti-inflamatorios conocidos, los polímeros de acuerdo con la invención no tienen influencia alguna sobre la inhibición de la formación de prostaglandina y, de este modo, pueden ser prescritos a las mujeres embarazadas sin temor de importantes retrasos en el parto.

15 La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de tratamiento de las inflamaciones, consistiendo este procedimiento en administrar por vía oral o aplicar sobre el lugar de la inflamación una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

20 La duración del tratamiento y las dosis son función, por una parte, del tipo de la inflamación, y por otra parte, de la edad y del peso del paciente.

25 A continuación se darán, a título de ilustración y sin carácter limitativo alguno, varios ejemplos de preparación de polímeros anti-inflamatorios de acuer-

do con la invención, así como varios ejemplos de composiciones farmacéuticas que los contienen.

EJEMPLOS DE PREPARACION DE LOS POLIMEROS

5 EJEMPLO 1

Preparación de un copolímero N-vinilpirrolidona $\left[\text{(p-clorobenzoil)-1-metil-2-metoxi-5} \right]$ -indol-3-acetato de viniloxi-carbonil-metilo (Procedimiento 1).

10 a) Preparación del copolímero N-vinilpirrolidona-cloroacetato de vinilo.

En un matraz de fondo redondo de 1 litro, provisto de un refrigerante lleno de hielo seco, de una entrada de nitrógeno, de un tubo de bromo y de un agitador mecánico, se introduce 1 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 100 g de etanol absoluto, 63,2 g de N-vinilpirrolidona y 36,8 g de cloroacetato de vinilo.

15 La solución se calienta a 80°C durante 9 horas bajo agitación. Durante la polimerización, después de 1 hora de reacción, la mezcla de reacción se espesa. Se introducen entonces, por el tubo de bromo, 200 ml de etanol absoluto en el transcurso de una hora.

20 El polímero se obtiene en forma de polvo al verter la solución etanólica sobre éter sulfúrico. Después de ello, se redisuelve el polímero en etanol y se precipita de nuevo en éter sulfúrico, se filtra y se se-

25

ca a 40°C a presión reducida.

Rendimiento: 75%; peso molecular medio
(\bar{M}_n) = 40.000 (por osmometría en solución en dioxano).

5 El análisis elemental indica que el copolímero
contiene 34% de cloroacetato de vinilo y 66% de N-vinil
pirrolidona.

b) Preparación de la sal de sodio de la indometacina.

10 En un matraz de fondo redondo de 1 litro, pro-
visto de un refrigerante, de un tubo de bromo y de una
entrada de nitrógeno, se introducen 8,4 g de hidruro de
sodio en suspensión al 58% en aceite y 200 ml de dimetil
formamida anhidra. Después de ello, se introduce en el
mismo lentamente, bajo agitación, una solución de 71,5
15 g de ácido (p-clorobenzoil)-1-metil-2-metoxi-5-indol-acé-
tico-3 ó indometacina en solución en 300 ml de dimetil
formamida. Finalizada la adición, se lleva la temperatu-
ra a 50°C durante una hora por medio de un baño de acei-
te, y después se deja enfriar. Se deja la solución en re-
20 poso durante una noche.

c) Reacción de la sal de sodio de la indometacina con el copolímero N-vinilpirrolidona-cloroacetato de vinilo.

25 72 g del copolímero preparado en a) se ponen
en solución en 400 g de dimetilformamida. Se introduce

esta solución en el matraz que contiene la solución de la sal de sodio de la indometacina, y después de ello se calienta la mezcla por medio de un baño de aceite a 50°C durante 24 horas. El producto de la reacción se vierte después gota a gota en 5 litros de agua. El precipitado blanco se filtra con succión, se disuelve en acetona y se precipita en éter sulfúrico. El polímero así obtenido se seca a 40°C bajo presión reducida.

Rendimiento, 80% ($\bar{M}_n = 42.000$)

$\lambda_{\text{máx}_1} = 320 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{máx}_2} = 265 - 270 \text{ nm}$

en solución en una mezcla EtOH : CHCl_3 , 2:1

Análisis encontrado:

C 61,52

H 5,97

N 6,34

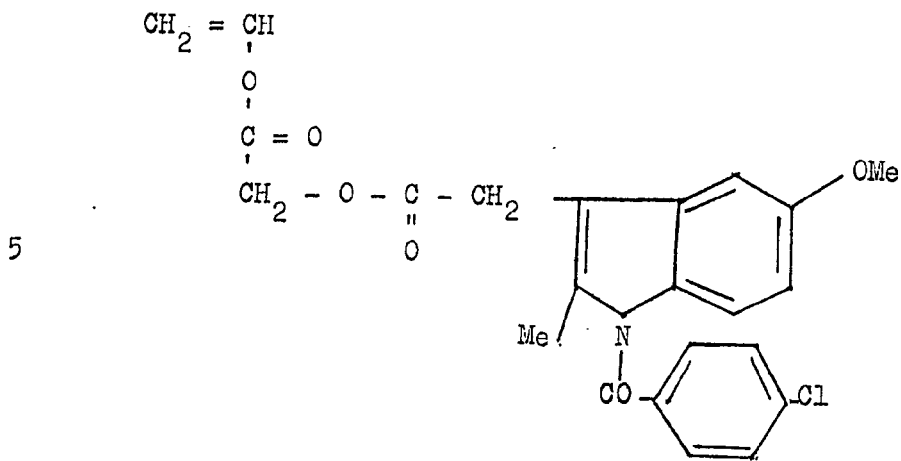
Cl 4,95

El análisis indica que se ha fijado 50% de indometacina sobre el copolímero, lo que corresponde a un 62% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

Este polímero se puede purificar tratándolo con resinas cambiadoras de iones.

EJEMPLO 2

Preparación del /-(p-clorobenzoil)-1-metil-2-metoxi-5/-
-indol-3-acetato de viniloxi-carbonilmetilo, de fórmula :



10 17 g de ácido (p-clorobenzoil)-1-metil-2-metoxi-
 5-indol-acético-3 se disuelven en 50 ml de DMF y se in-
 troduce la solución gota a gota, en atmósfera de nitró-
 geno y con agitación, en una suspensión de 2,1 g de hidru-
 ro de sodio (al 58% en aceite) en 50 ml de DMF (dimetilfor-
 mamida).

15 La reacción es exotérmica, y la temperatura se
 mantiene por debajo de 50°C. Después de haber dejado du-
 rante 24 horas la solución obtenida a la temperatura am-
 biente, se añaden luego 6 g de cloroacetato de vinilo y
 20 se deja la mezcla obtenida durante 24 horas a la tempera-
 tura ambiente, Se vierte después en dos litros de agua
 y se extrae posteriormente con éter. La fase orgánica se
 lava luego con sosa N/10 en agua y se seca finalmente so-
 bre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación
 25 del éter a presión reducida, el residuo se disuelve en

caliente en una mezcla heptano:etanol 4:1. Después de enfriar, el compuesto buscado precipita en forma de cristales. Peso obtenido: 10,5 g.- Punto de fusión: 93°C.

Análisis: Calculado, C 62,51 Encontrado: 62,21

| | | | |
|---|----|------|------|
| 5 | H | 4,57 | 4,89 |
| | N | 3,17 | 3,39 |
| | Cl | 8,02 | 8,43 |

EJEMPLO 3

10

Preparación de un copolímero estearato de vinilo

[(p-clorobenzoil)-1-metil-2-metoxi-5 7-indol-3-acetato de viniloxi-carbonilmetilo (procedimiento 2)].

15

Se disuelven en 2 g de acetona 1 g de [(p-clorobenzoil)-1-metil-2-metoxi-5 7-indol-3-acetato de viniloxi-carbonilmetilo obtenido según el ejemplo 2, 1 g de estearato de vinilo y 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo. Se calienta la solución durante 24 h a 80°C, se deja enfriar seguidamente, y se diluye con ayuda de 4 g de acetona. La solución obtenida se vierte después gota a gota en 1 litro de etanol absoluto. El polímero precipita en forma de polvo y se aísla de modo convencional. Se obtienen así 0,8 g de polímero puro.

20

25

El análisis indica que se ha fijado 55% de indometacina sobre el copolímero, lo que corresponde a un 68%

de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el políme-
ro. Análisis encontrado: C, 67,72

H 7,65

N 2,18

Cl 5,40

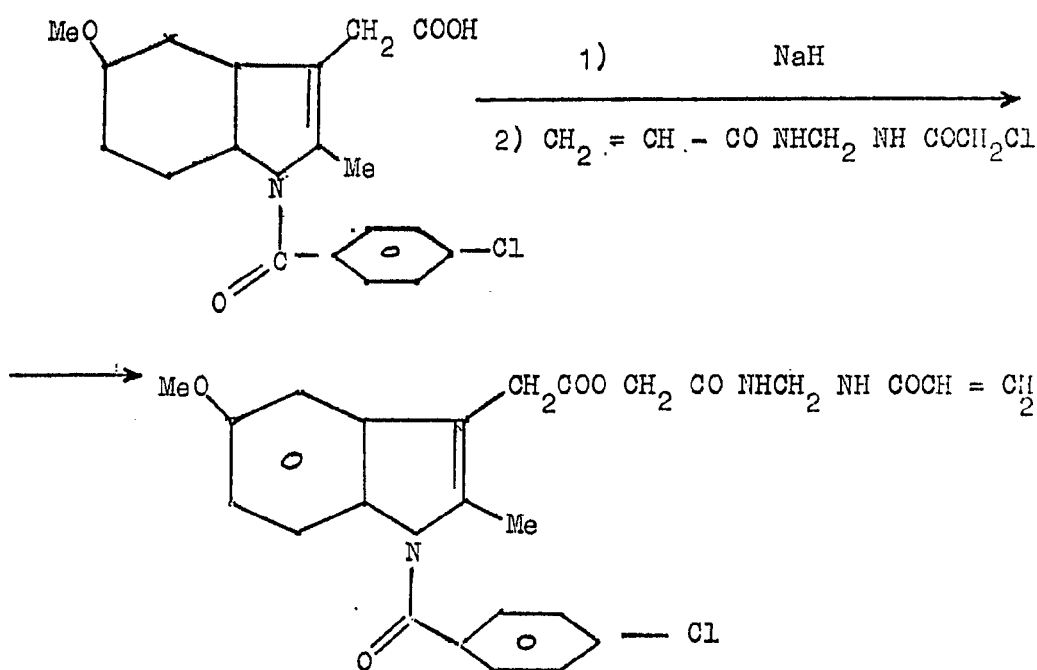
5

EJEMPLO 4

Preparación del éster acrilamido-metil-carbamoil-
-metílico de la indometacina:

10

15



Se introducen en un matraz de fondo redondo 40
25 ml de dimetilformamida y 4,2 g de hidruro de sodio, en sus

29.8.73.

pensión al 58% en aceite, Se enfría la mezcla a 0° y se le añade luego, gota a gota, una solución de 37,6 g de indometacina en 30 g de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 60 horas a la temperatura ambiente y se introducen después 17,5 g de N-(cloro-metil-carbonil-amino-metil)-acrilamida en solución en 35 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante una noche a la temperatura ambiente.

La solución se precipita en 500 ml de agua, y después de ello el precipitado se toma en cloroformo y se lava con una solución de NaOH N/10 y luego con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras, tras de lo cual se precipita aquél en metanol tibio.

La cromatografía en capa delgada (CCD) del producto obtenido sobre sílice LS 254 Schleicher-Schull utilizando como disolvente cloroformo, como eluyente acetato de etilo, y revelando con rayos ultravioleta y con vapores de yodo, indica que no existe indometacina libre. Este producto se polimeriza como tal.

Rendimiento: 35%.

EJEMPLO 5

Preparación de un copolímero metacrilato de estearilo/éster acrilamido-metil-carbamoil-metílico de la indometacina (procedimiento 2).

2 g de éster acrilamido-metil-carbamoil-metílico de la indometacina, obtenidos según el ejemplo 4, se copolimerizan con 2 g de metacrilato de estearilo en presencia de 0,4 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 5 ml de dimetilformamida, durante 24 horas a 80°C. El polímero se precipita en una mezcla acetona-metanol tibia.

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 318 \text{ nm}$$

10

Análisis encontrado: C 73,18
H 9,93
N 1,89
Cl 0,24

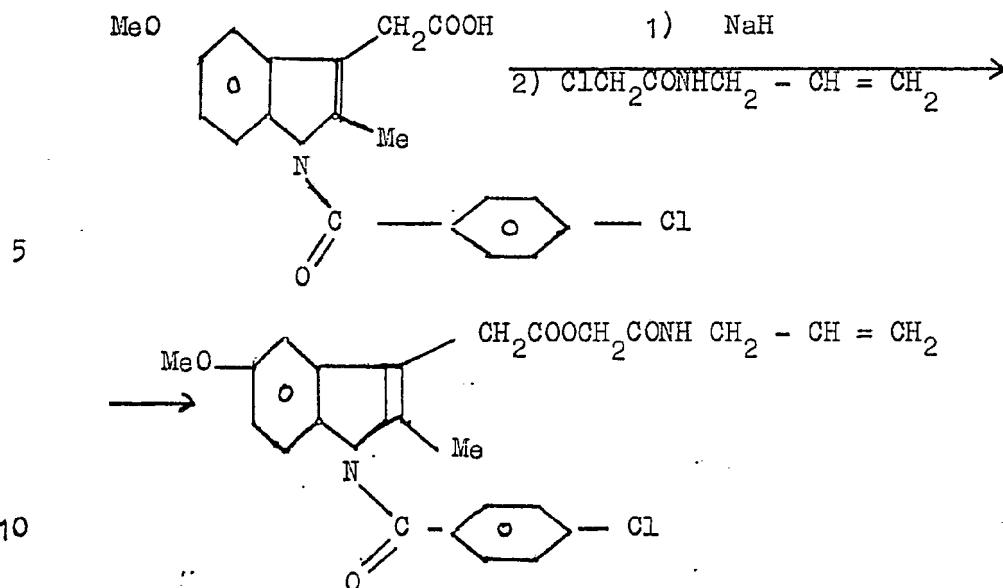
15

El análisis indica que se ha fijado 8% de indometacina sobre el copolímero, lo que corresponde a un 11% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

EJEMPLO 6

20

Preparación del éster alil-carbamoil-metílico de la indometacina:



2,1 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, se mezclan con 5 g de dimetilformamida. En esta suspensión se introduce, gota a gota, una solución de 18 g de indometacina en 70 g de dimetilformamida.

Se deja en reposo durante 24 horas y después se introducen 8,1 g de N-alil-cloro-acetamida y se calienta la mezcla durante 8 horas a 50°C.

La mezcla de reacción se vierte en 500 ml de agua. Se forma un depósito aceitoso de color amarillo que cristaliza. Después de filtrar, se disuelve el producto en acetato de etilo y se lava la solución con NaOH N/2 y luego con agua hasta que las capas acuosas sean neutras. Las capas orgánicas se secan, y después se destila el acetato de etilo a presión reducida. El residuo sólido se re-

cristaliza en isopropanol.

Se obtienen 7,5 g de producto puro. Punto de fusión 108°C.

5 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 320 \text{ nm}$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 63,35 | 63,30 |
| H | 5,11 | 5,31 |
| N | 6,16 | 6,22 |
| Cl | 7,79 | 8,10 |

10

EJEMPLO 7

15 Preparación de un copolímero estearato de vinilo/éster alil-carbamoil-metílico de la indometacina (procedimiento 2)

2 g de éster alil-carbamoil-metílico de la indometacina, preparados según el ejemplo 6, se copolimerizan con 2 g de estearato de vinilo en presencia de 0,4 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 10 g de acetona.

20

La solución se calienta a reflujo durante 24 horas, y luego se filtra la mezcla y se precipita el polímero en 400 ml de metanol.

Se obtienen 0,7 g de producto puro.

25 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 317 \text{ nm}$

Análisis encontrado: C 71,46
H 9,10
N 2,24
Cl 1,28

5 El análisis indica que se ha fijado 16% de indometacina sobre el copolímero, lo que corresponde a un 20% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

102 EJEMPLO 8

Preparación de un copolímero N-vinil-pirrolidona/ flufenamato de viniloxi-carbonil-metilo (procedimiento 1):

a) Preparación de la sal de sodio del ácido flufenámico:

15 En un matraz de fondo redondo de 1 litro provisto de un refrigerante, de un tubo de bromo y de una entrada de nitrógeno, se introducen 10,4 g de hidruro de sodio en suspensión al 58% en aceite y 200 ml de dimetilformamida anhidra. Después de ello, se introduce lentamente
20 en aquél, con agitación, una solución de 70,4 g de ácido trifluorometil-3' difenilamina-carboxílico-2 ó ácido flufenámico en solución en 300 ml de dimetilformamida. Al final de la adición, se lleva la temperatura a 50°C durante una hora por medio de un baño de aceite, y luego se
25 deja enfriar. La solución se deja en reposo durante una

noche.

b) Reacción de la sal de sodio del ácido flufenámico con el copolímero N-vinilpirrolidona-cloroacetato de vinilo.

5
110 g del copolímero preparado según el ejemplo 1 a, se ponen en solución en 400 g de dimetilformamida. Se introduce esta solución en el matraz de fondo redondo que contiene la solución de sal de sodio del ácido
10 flufenámico, y luego se calienta la mezcla por medio de un baño de aceite a 50°C durante 24 horas. El producto de la reacción se vierte después gota a gota en 5 litros de agua. El precipitado blanco se filtra con succión, se disuelve en acetona y se precipita en éter sulfúrico. El
15 polímero así obtenido se seca a 40°C a presión reducida.

Rendimiento, 80%

Viscosidad: 2,34 centipoises.

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}} = 288 \text{ nm}$$

20 Análisis encontrado: C 60,80
H 5,88
N 7,36
F 7,90

25 El análisis indica que se ha fijado 39% de ácido flufenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a

un 50,5% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

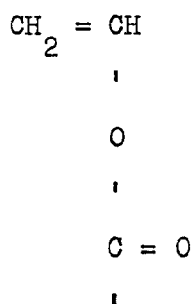
Este polímero puede purificarse tratándolo con resinas cambiadoras de iones.

5

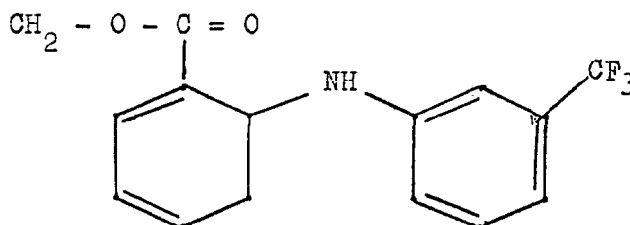
EJEMPLO 9

Preparación del flufenamato de viniloxi-carbonyl-metilo, de la fórmula siguiente:

10



15



20

En una solución de la sal de sodio del ácido flufenámico idéntica a la descrita en el ejemplo 8a), se introducen lentamente 30 g de cloroacetato de vinilo diluido con 100 ml de dimetilformamida. La solución se deja durante 25 horas a la temperatura ambiente con agitación, y des

25

pués de ello se vierte la mezcla gota a gota en 2 litros de agua.

El monómero se aísla en forma de polvo amarillo claro que se recoge y se pone en solución en éter sulfúrico. La solución se lava con sosa N/10, y después con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras. Después de secado de los extractos etéreos sobre sulfato de sodio, se evapora el éter a presión reducida y se obtienen así 60 g de producto cristalino que se recristaliza en heptano.

Rendimiento: 66%. Punto de fusión: 61°C

$$\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{hexano}} = 221 \text{ nm} \quad \lambda_{\text{máx}_2}^{\text{hexano}} = 285 \text{ nm} \quad \lambda_{\text{máx}_3}^{\text{hexano}} = 350 \text{ nm}$$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 59,19 | 59,42 |
| H | 3,87 | 4,23 |
| N | 3,84 | 3,84 |

EJEMPLO 10

Preparación de un copolímero estearato de vinilo/flufenamato de viniloxi-carbonil-metilo (procedimiento 2).

1 g de flufenamato de viniloxi-carbonil-metilo, obtenido según el ejemplo 9, 1 g de estearato de vinilo, y 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo se disuelven en 2 g de acetona. La solución se calienta durante 24 h a 80°C, se

deja enfriar después y se diluye con ayuda de 4 g de hexano. La solución obtenida se vierte luego gota a gota en 1 litro de etanol absoluto. El polímero precipita en forma de polvo y se aísa de modo convencional. Se obtienen así 1,5 g de polímero puro, después de secado a 40°C a presión reducida.

$$\lambda_{\text{máx}} \text{CHCl}_3 = 288 \text{ nm}$$

| | | | |
|----|----------------------|---|-------|
| 10 | Análisis encontrado: | C | 67,60 |
| | | H | 7,21 |
| | | N | 2,13 |
| | | F | 7,62 |

El análisis indica que se ha fijado 40% de ácido flufenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 52% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

EJEMPLO 11

Preparación de un homopolímero flufenamato de viniloxi-carbonil-metilo.

70 g de flufenamato de viniloxi-carbonil-metilo, compuesto obtenido según el ejemplo 9 precedente, y 3,5 g de azo-bis-isobutironitrilo, se disuelven en 70 g de acetona. La solución se calienta a 80°C durante 18 horas, y luego se introducen en ella 3,5 g de azo-bis-isobuti

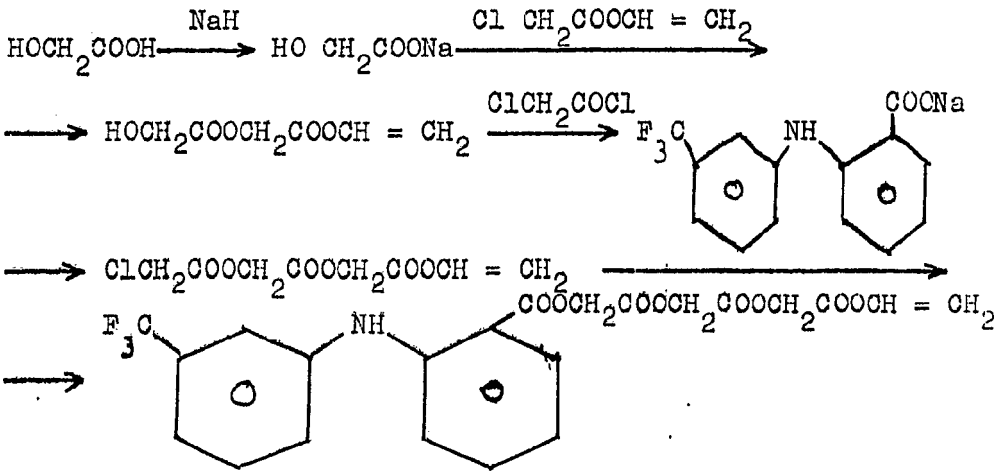
ronitrilo complementario, y la solución se calienta durante 24 horas adicionales a la misma temperatura. La solución obtenida se diluye con 140 ml de acetona, se filtra y se vierte en 2 litros de etanol absoluto. El polímero se recoge en forma de polvo blanco que se disuelve en 250 ml de dioxano. Por adición en 2 litros de etanol absoluto llevados previamente a 50°C, el polímero precipita por enfriamiento.

Se filtra, y se seca a presión reducida. Se obtienen así 58 g de polímero puro.

Peso molecular medio (\bar{M}_n) = 18.500 (tolueno).

EJEMPLO 12

Preparación del flufenamato de acetyl-oxi-metil-carboniloxi-acetato de vinilo:



En una mezcla de 8,2 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, con 8 g de dimetilformamida, se introduce gota a gota una solución de 15 g de ácido glicólico en 60 g de dimetilformamida.

5 La mezcla se calienta, bajo agitación, a 50°C durante 24 horas. Se deja enfriar y se introducen luego 25 g de cloroacetato de vinilo. La mezcla se deja en agitación durante 24 horas a la temperatura ambiente.

10 Se enfría la mezcla anterior con hielo, y después se introducen 22,5 g de cloruro de cloro-acetilo. Esta mezcla se conserva durante 48 horas a la temperatura ambiente.

15 Se vierte la mezcla en agua, y el precipitado formado se toma con etanol y se precipita de nuevo en agua, después de lo cual se disuelve en éter. Las capas orgánicas se lavan con agua hasta neutralidad, y luego se destila el éter a presión reducida.

20 Se obtienen 4,5 g de un sólido amarillo. Este producto se pone en solución en 10 g de dimetilformamida y se vierte gota a gota en una mezcla de 0,82 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, con 26 g de dimetilformamida y 5,6 g de ácido flufenámico, previamente dejado a la temperatura ambiente durante 24 horas.

EJEMPLO 13

25 Preparación de un copolímero estearato de vini-

lo/flufenamato de acetil-oxi-metil-carbonil-oxi-acetato de vinilo (procedimiento 2).

1 g de flufenamato de acetil-oxi-metil-carbonil-oxi-acetato de vinilo preparado según el ejemplo 12, se copolimeriza con 1 g de estearato de vinilo en presencia de 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 2 g de acetona, calentando a reflujo durante 24 horas.

La solución se toma con cloroformo y el polímero se precipita vertiendo la solución en 500 ml de etanol.

Se obtienen 0,8 g de polímero puro.

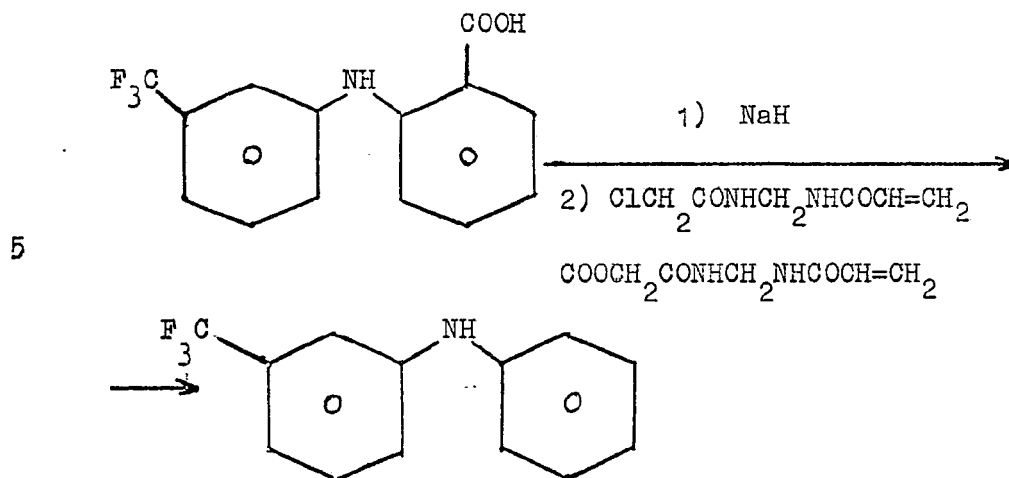
$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 288 \text{ nm}$

Análisis encontrado: C 71,46
H 9,62
N 0,90

El análisis indica que se ha fijado 18% de ácido flufenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 27% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

EJEMPLO 14

Ester acrilamido-metil-carbamoil-metílico del ácido flufenámico:



En un matraz de fondo redondo que contiene 40 ml de dimetilformamida se introducen 4,2 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite. La suspensión se enfría a 0° y se añade, gota a gota, una solución de 26,6 g de ácido flufenámico en 30 g de dimetilformamida. Se lleva la mezcla a 50°C durante 4 horas y luego se incorpora en la misma, gota a gota, una solución de 17,4 g de N-(cloro-metil-carbonil-amino-metil)-acrilamida en solución en 60 g de dimetilformamida. La mezcla se calienta a 50°C durante dos horas en presencia de hidroquinona y luego se deja en agitación durante una noche a la temperatura ambiente.

15

20

El producto se precipita en 500 ml de agua, se filtra, se disuelve en acetato de etilo en caliente, y se lava con una solución de NaOH N/10 y luego con agua, hasta que las capas acuosas sean neutras.

25

Se destila el acetato de etilo a presión reducida, y se recristaliza el producto en acetato de etilo.

Se obtienen 30 g de producto puro. Punto de fusión = 205°C

5 $\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 287 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 355 \text{ nm}$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 56,99 | 56,96 |
| H | 4,31 | 4,78 |
| N | 9,97 | 9,80 |
| F | 13,52 | 11,96 |

10

EJEMPLO 15

15 Preparación de un copolímero metacrilato de estearilo/éster acrilamido-metil-carbamoil-metílico del ácido flufenámico (procedimiento 2)

20 2 g de éster acrilamido-metil-carbamoil-metílico del ácido flufenámico preparados según el ejemplo 14, se copolimerizan con 2 g de metacrilato de estearilo en presencia de 0,4 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 4 g de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta durante 24 horas a 80°C, y luego el polímero se precipita en metanol tibio.

Se obtienen 1,5 g de polímero puro.

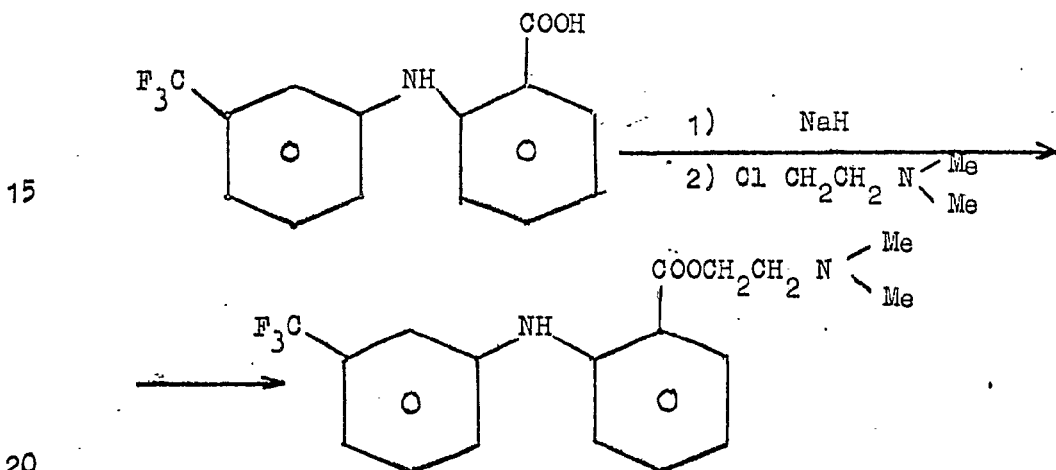
25 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 288 \text{ nm}$

Análisis encontrado: C 70,01
 H 9,40
 N 3,61

5 El análisis indica que se ha fijado 24,6% de ácido flufenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 36,6% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

EJEMPLO 16

10 Ester dimetil-amino-etílico del ácido flufenámico:



25 Se introducen en un matraz de fondo redondo 0,8 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, 4 g de dimetilformamida y 5,6 g de ácido flufenámico en solución en 20 g de dimetilformamida.

Se deja la solución bajo agitación durante 4 horas, y luego se añaden a la misma 3 g de cloro-etil-dimetilamina. Se calienta la mezcla bajo agitación durante 3 horas a 50°C, y luego se deja en agitación durante una noche a la temperatura ambiente.

Se vierte la mezcla en agua, y la capa oleosa formada se toma con éter sulfúrico. Las capas orgánicas se lavan con una solución acuosa de NaOH N/10 y luego con agua hasta neutralidad. Se destila el éter a presión reducida, y se destila el residuo oleoso.

P. eb. a 0,01 mm de Hg = 174°C

Se obtienen 6,3 g de un producto que se utiliza como tal.

La cromatografía en capa delgada (CCD) sobre sílice Schleicher-Schull SL 254, con etanol como disolvente, éter sulfúrico como eluyente, revelador ultravioleta y vapores de yodo, indica que el producto no contiene ácido flufenámico libre.

$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 289 \text{ nm}$

EJEMPLO 17

Reacción de cuaternización entre el éster dimetil-amino-etílico del ácido flufenámico y el copolímero cloro-acetato de vinilo/N-vinil-pirrolidona (procedimiento 1).

5 0,89 g de éster dimetil-amino-etílico del ácido flufenámico preparado según el ejemplo 16 se cuaternizan con 0,375 g de polímero preparado según el ejemplo 1a), en solución en 5 ml de glutaronitrilo, y se calienta durante 24 horas a 80°C. El polímero se precipita vertiendo la solución sobre benceno, y luego se toma con glutaronitrilo y se precipita de nuevo dos veces más en benceno.

Se obtienen 0,4 g de polímero puro.

10

$$\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 287 \text{ nm} \quad \lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 355 \text{ nm}$$

| | | |
|----------------------|---|-------|
| Análisis encontrado: | C | 57,08 |
| | H | 6,00 |
| | N | 13,96 |
| | F | 3,20 |

15

El análisis indica que se ha fijado 15,8% de ácido flufenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 26,5% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

20

EJEMPLO 18

Reacción de cuaternización entre el éster dimetil-amino-etílico del ácido flufenámico y el copolímero cloro-acetato de vinilo/N-vinil-pirrolidona (procedimiento 1).

25

0,85 g de éster dimetil-amino-etílico del áci-

do flufenámico preparado según el ejemplo 16 se cuaternizan con 0,375 g del polímero preparado según el ejemplo 1 a), en solución en 5 ml de nitrometano, y se calienta durante 24 horas a 80°C.

5 El polímero se precipita vertiendo la solución en benceno, y luego se toma con nitrometano y se reprecipita dos veces más en benceno.

Se obtienen 0,45 g de polímero puro.

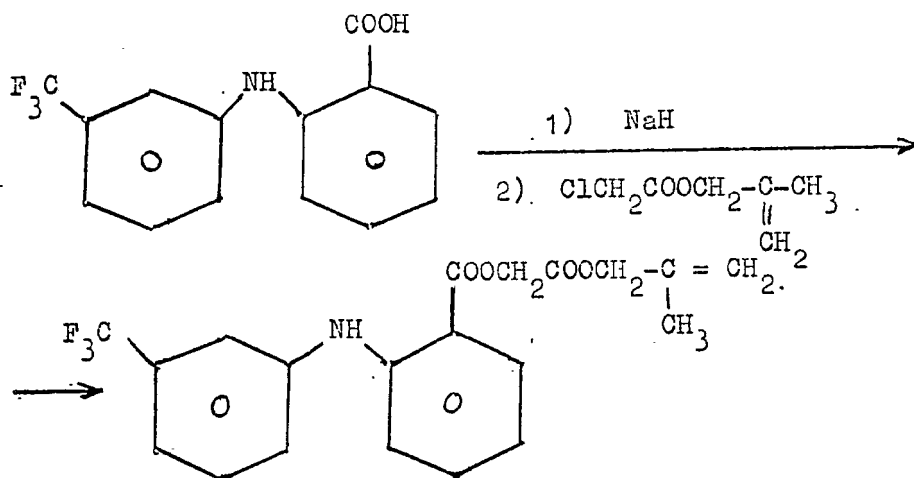
10 $\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 287 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 355 \text{ nm}$

| | | |
|----------------------|---|-------|
| Análisis encontrado: | C | 55,87 |
| | H | 5,97 |
| | N | 7,79 |
| | F | 4,10 |

15 El análisis indica que se ha fijado 20% de ácido flufenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 33,5% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero

20 EJEMPLO 19

Ester metalil-oxi-carbonil-metílico del ácido flufenámico:



Se introducen en un matraz de fondo redondo 40 ml de dimetilformamida y 4,2 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite. Se enfría la mezcla a 0° y se introducen luego gota a gota 28,6 g de ácido flufe

15 námico en solución en 30 g de dimetilformamida. La mezcla de reacción se lleva a 50°C durante 4 horas, y luego se introduce en la misma, gota a gota, una solución de 14,8 g de cloro-acetato de metalilo en solución en 10 g de dimetilformamida.

20 Se deja la mezcla en agitación durante una noche a la temperatura ambiente, y se calienta después durante 2 horas a 50°C.

Después de extraer con acetato de etilo y destilar éste último a presión reducida, se destila el pro-

25 ducto:

P.eb. a 0,05 mm Hg = 200°C.

El producto de la destilación se disuelve en cloroformo, se lava con una solución acuosa de NaOH N/10 y luego con agua, hasta que las capas orgánicas sean neutras.

Se destila el cloroformo a presión reducida, y se recristaliza el producto en metanol.

Se obtienen 25 g de producto puro.

P. fusión = 42°C

$\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 287 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 355 \text{ nm}$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 59,83 | 61,21 |
| H | 4,77 | 5,12 |
| N | 3,67 | 3,52 |

EJEMPLO 20

Preparación de un copolímero estearato de vinilo/éster metalil-oxi-carbonil-metílico del ácido flufenámico (procedimiento 2).

2 g de éster metalil-oxi-carbonil-metílico del ácido flufenámico preparado según el ejemplo 19 se copolimerizan con 2 g de estearato de vinilo en presencia de 0,4 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 5 g de acetona calentando a reflujo durante 24 horas.

El polímero se precipita vertiendo la solución sobre etanol.

Se obtienen 1,8 g de polímero puro.

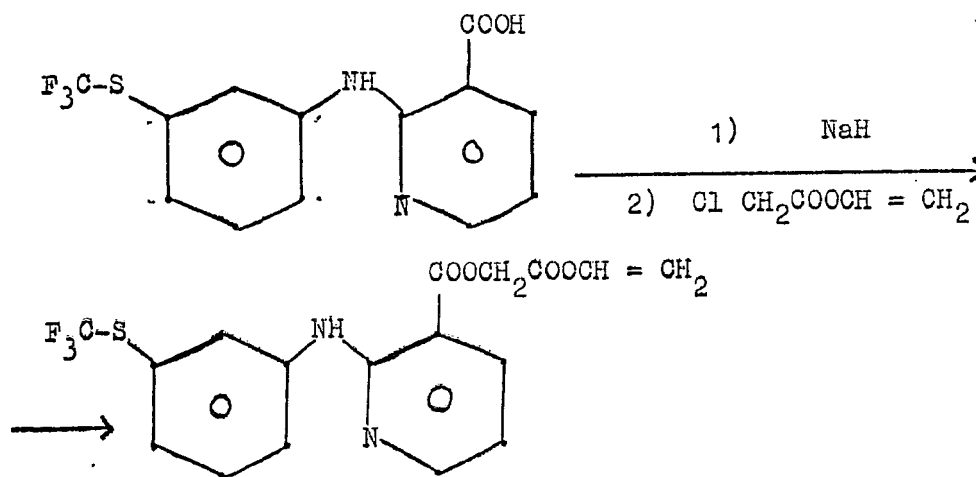
$$\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 287 \text{ nm} \quad \lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 355 \text{ nm}$$

Análisis encontrado: C 69,92
H 8,71
N 1,62

El análisis indica que se ha fijado 32% de ácido flufenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 49% de grupo monómero presente en el polímero.

EJEMPLO 21

Ester viniloxi-carbonil-metílico del ácido trifluoro-metil-tio-3'-fenilamino-2-piridin-carboxílico-3:



Se introducen en un matraz de fondo redondo 0,82 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, y 2 g de dimetilformamida. Se enfría la mezcla a 0°C, y luego se introduce en la misma, gota a gota, una solución de 6,3 g de ácido trifluoruro-metil-tio-3'-fenilamino-2-piridin-carboxílico-3 en 20 g de dimetilformamida.

Se deja la mezcla de reacción en agitación durante 24 horas y se añaden después 3 g de cloro-acetato de vinilo, y se deja la mezcla en agitación durante 24 horas a la temperatura ambiente.

Después de ello, se precipita el producto vertiendo la mezcla en agua. Después de filtrar, se toma el producto en éter sulfúrico. Se lava la solución con NaOH N/2 y luego con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras.

Después de destilar el éter, se obtienen 7 g de residuo cristalino que se recristaliza en hexano.

Se obtienen entonces 4,3 g de producto puro.

P. fusión = 97°C

$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 289 \text{ nm}$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 51,25 | 51,51 |
| H | 3,30 | 3,71 |
| N | 7,03 | 7,00 |
| S | 8,05 | 7,87 |
| F | 14,31 | 15,26 |

EJEMPLO 22

Preparación de un copolímero N-vinil-pirrolidona/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido trifluoro-
-metil-tio-3'-fenilamino-2-piridin-carboxílico-3 (proce-
dimiento 2).

5

1 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del
ácido trifluoro-metil-tio-3'-fenilamino-2-piridin-carbo
xílico-3, preparado según el ejemplo 21, se copolimeriza
con 1 g de N-vinil-pirrolidona en presencia de 0,2 g de
azo-bis-isobutironitrilo en solución en 4 g de etanol, a
80°C durante 24 horas.

10

La mezcla de reacción se diluye con etanol, se
filtra, y se precipita el producto vertiendo la solución
en 400 ml de éter sulfúrico.

15

Se obtienen 1,2 g de polímero puro.

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 288 \text{ nm}$$

20

| | | |
|----------------------|---|-------|
| Análisis encontrado: | C | 54,65 |
| | H | 6,58 |
| | N | 10,23 |
| | S | 291 |
| | F | 4,95 |

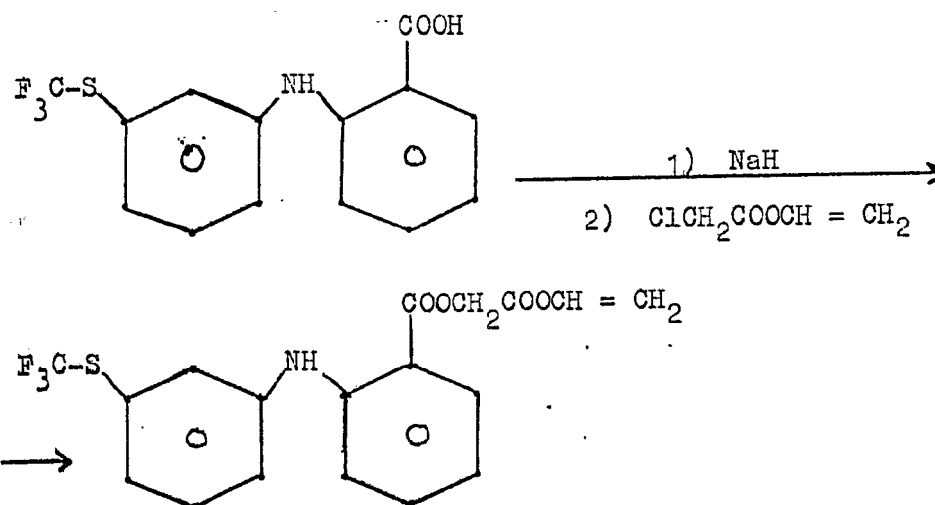
25

El análisis indica que se ha fijado 37% de áci
do trifluorometil-tio-3'-fenilamino-2-piridin-carboxíli

do sobre el copolímero, lo que corresponde a un 52% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

EJEMPLO 24

5 Ester viniloxi-carbonil-metílico del ácido tri-
fluoro-metil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico:



20 Se introducen en un matraz de fondo redondo 0,82 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, y 2 g de dimetilformamida. Se enfría la suspensión a 0°C y luego se introduce, gota a gota, una solución de 6,3 g de ácido trifluorometil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico en 20 g de dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja en agi-
25 tación durante 24 horas a la temperatura ambiente y luego se introducen 3 g de cloro-acetato de vinilo. Se deja la

mezcla 24 horas en agitación a la temperatura ambiente.

Se vierte la suspensión en 400 ml de agua y el precipitado cristalino se filtra con succión y se disuelve luego en éter sulfúrico.

5 La solución etérea se lava con una solución acuosa de NaOH N/2 y luego con agua hasta que las capas acuosas sean neutras.

Después de la destilación del éter a presión reducida, se obtienen 5 g de residuo cristalino, que se recristaliza en 60 ml de una mezcla metanol:agua 95:5.

Se obtienen 4,5 g de producto puro.

P. fusión = 42°C

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 290 \text{ nm}$$

15

| Análisis encontrado: | Calculado | Encontrado |
|----------------------|-----------|------------|
| C | 54,40 | 54,04 |
| H | 3,56 | 3,86 |
| N | 3,52 | 3,86 |
| S | 8,07 | 8,08 |

20 EJEMPLO 25

Preparación de un copolímero N-vinil-pirrolidona/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido trifluorometil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico (procedimiento 2).

25 1 g de éster viniloxi-carbonilmetílico del ácido trifluorometil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico, preparado se

gún el ejemplo 24, se copolimeriza con 1 g. de N-vinil-pirrolidona en presencia de 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 4 g de etanol calentando durante 24 horas a reflujo.

5 La solución se diluye con etanol, se filtra, y el polímero se precipita vertiendo la solución en 400 ml de éter sulfúrico.

Se obtienen 0,8 g de polímero puro.

10 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 291 \text{ nm}$

Análisis encontrado: C 59,31
H 6,37
N 9,54
S 2,72
F 4,42

15 El análisis indica que se ha fijado 32% de ácido trifluoro-metil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 40,5% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

20 EJEMPLO 26

Preparación de un copolímero estearato de vinilo/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido trifluoro-metil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico (procedimiento 2).

25 1 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido

trifluoro-metil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico, preparado se
gún el ejemplo 24, se copolimeriza con 1 g de estearato de
vinilo en presencia de 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo
en solución en 4 g de acetona, calentando a reflujo duran
te 24 horas.

El polímero se precipita vertiendo la solución
en 400 ml de etanol. Se obtienen 0,9 g de polímero puro.

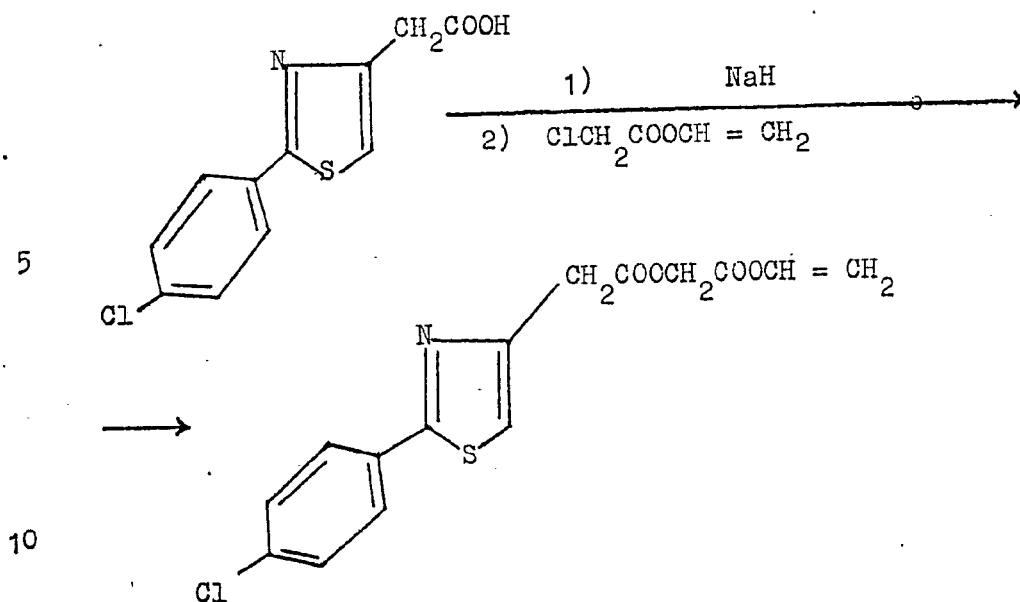
$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 290 \text{ nm}$$

| | | |
|----------------------|---|-------|
| Análisis encontrado: | C | 66,36 |
| | H | 8,01 |
| | N | 1,92 |
| | S | 3,71 |

El análisis indica que se ha fijado 44% de áci-
do trifluorometil-tio-3'-fenilamino-2-benzoico sobre el co
polímero, lo que corresponde a 56% de grupo monómero presen
te en el polímero.

EJEMPLO 27

Ester vinyl-oxi-carbonil-metílico del ácido (clo
ro-4 fenil)-2-tiazol-acético-4, o ácido fenolózico.



En un matraz de fondo redondo que contiene 4,2 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, y 40 ml de dimetilformamida, enfriado a 0°C; se introducen, gota a gota, 2,53 g de ácido fenclózico en solución en 30 ml de dimetilformamida. La mezcla se deja en agitación durante 72 horas a la temperatura ambiente y luego se introducen en la misma 1,2 g de cloro-acetato de vinilo.

20 Se deja la mezcla durante 24 horas en reposo, y después se vierte en agua. El precipitado se toma en éter, y la solución se lava con NaOH 0,2 N y después con agua hasta que las capas acuosas sean neutras. Se destila el éter a presión reducida, y se cristaliza el producto en heptano.

25

Se obtienen 2 g de producto puro.

P. fusión: 83°C.

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 297 \text{ nm}$$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 53,49 | 53,5 |
| H | 3,30 | 3,87 |
| N | 4,16 | 3,96 |
| Cl | 10,53 | 10,04 |
| S | 9,52 | 9,41 |

EJEMPLO 28

Preparación de un copolímero metacrilato de este-
riilo/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido fenclórico
(procedimiento 2).

1 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del áci-
do fenclórico, preparado según el ejemplo 27, se copolime-
riza con 1 g de metacrilato de estearilo en presencia de
0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 5 g de etu-
nol, calentando durante 24 horas a reflujo.

El polímero se precipita vertiendo la solución
en metanol tibio. Se obtienen 0,75 g de polímero puro.

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 297 \text{ nm}$$

Análisis encontrado : C 68,76

H 8,03

N 0,71

Cl 1,68

S 1,55

5. El análisis indica que se ha fijado 12,4% de ácido fenclóxico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 16,5% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el copolímero.

10. EJEMPLO 29

Preparación de un copolímero estearato de vinilo/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido fenclóxico (procedimiento 2).

15. 0,5 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido fenclóxico, preparado según el ejemplo 27, se copolimerizan con 0,5 g de estearato de vinilo en presencia de 0,1 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 3 g de acetona, calentando durante 14 horas a reflujo.

20. Después de concentrar la solución, se vierte sobre metanol tibio. Se obtienen 0,6 g de polímero puro.

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 297 \text{ nm}$$

Análisis encontrado : C 67,03

H 7,92

S 2,4

25

30.8.73.

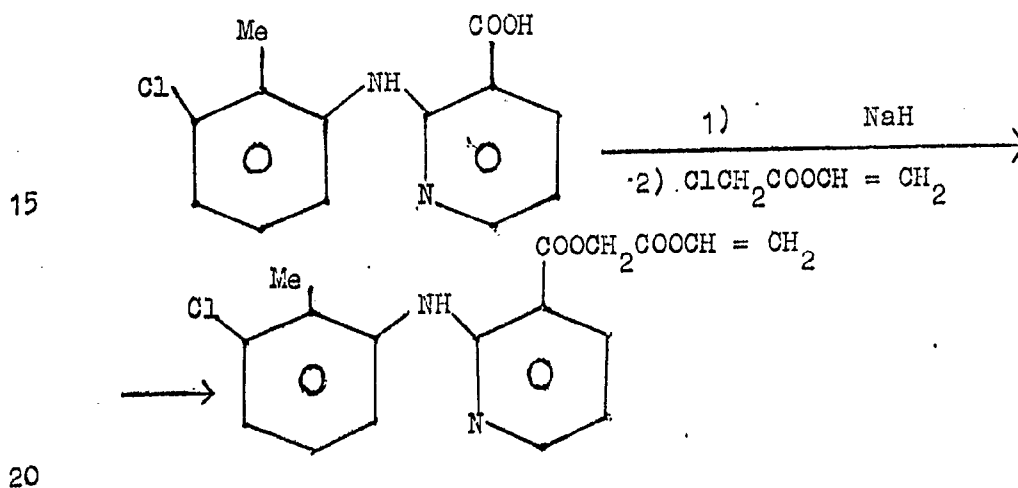
N 1,1

Cl 2,66

5 El análisis indica que se ha fijado 19,3% de ácido fenclóxico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 25,8% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el copolímero.

EJEMPLO 30

10 Ester viniloxi-carbonil-metílico del ácido (metil-2'-cloro-3'-fenil)-amino-2-piridin-carboxílico-3, o clonixina.



25 Se introducen en un matraz de fondo redondo 0,41 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, y 1 g de dimetilformamida. Se enfría la suspensión a 0°C y luego se introduce en la misma, gota a gota, una suspensión de 2,63 g de clonixina en 15 g de dimetilformami-

da. La mezcla de reacción se deja durante 24 horas en agitación a la temperatura ambiente y luego se introducen en ella 1,5 g de cloro-acetato de vinilo y se deja durante 56 horas en agitación a la temperatura ambiente.

5 El producto se precipita en forma de cristales vertiendo la mezcla sobre agua. Después de filtrar, se disuelven los cristales en cloroformo y la solución se lava con una solución acuosa de NaOH N/10 y luego con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras.

10 Las capas orgánicas se secan, y el cloroformo se destila a presión reducida.

Se recogen 2,8 g de producto bruto, que se re-cristaliza en 250 ml de mezcla etanol:metanol 50:50.

Se obtienen 1,3 g de producto puro.

15 P. fusión: 191°C.

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 332 \text{ nm}$$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 58,87 | 58,28 |
| H | 4,36 | 5,13 |
| N | 8,07 | 8,33 |
| Cl | 10,22 | 10,86 |

EJEMPLO 31

25 Preparación de un copolímero N-vinil-pirrolido-

na/éster viniloxi-carbonil-metílico de la clonixina (procedimiento 1)

5 En un matraz de fondo redondo que contiene 0,42 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, y 2 g de dimetilformamida, se introduce una suspensión de 2,63 g de clonixina en 15 g de dimetilformamida.

10 La mezcla se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 24 horas, y luego se introducen en ella 4,5 g del polímero N-vinil-pirrolidona-acetato de vinilo, preparado según el ejemplo 1 a) en solución en 15 g de dimetilformamida y se calienta la mezcla a 50°C durante 24 horas.

15 Se precipita el polímero vertiéndolo en 500 ml de agua. Después de filtración y disolución en 50 ml de etanol, se reprecipita el polímero vertiéndolo sobre 500 ml de éter sulfúrico.

Se disuelve el polímero de nuevo en etanol, y se reprecipita una vez más en éter sulfúrico.

Se obtienen 2,7 g de polímero puro.

20

$$\lambda_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3} = 335 \text{ nm}$$

Análisis encontrado: C 57,57

H 6,90

N 11,72

25

Cl 3,78

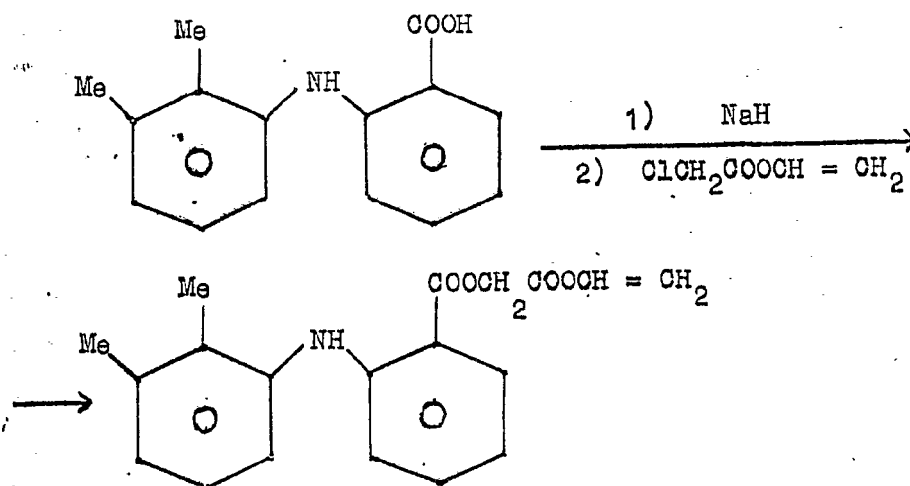
El análisis indica que se ha fijado 28% de clo
nixina sobre el copolímero, lo que corresponde a un 37%
de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polí
mero.

5

EJEMPLO 32

Ester viniloxi-carbonil-metílico del ácido di
metil-2',3'-difenilamino-carboxílico-2, o ácido mefená
mico:

10



15

20

En un matraz de fondo redondo que contiene 0,62
g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite,
y 2 g de dimetilformamida, enfriado previamente a 0°C,
se introduce, gota a gota, una suspensión de 3 g de áci
do mefenámico en 20 g de dimetilformamida.

25

La suspensión se deja durante 24 horas en agi-

tación a la temperatura ambiente y luego se introducen en ella 1,5 g de cloro-acetato de vinilo y la mezcla se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 24 horas más.

5 El producto se recoge en forma de cristales, vertiendo la mezcla de reacción en 500 ml de agua. Después de filtrar, se disuelven los cristales en éter sulfúrico y se lavan las capas orgánicas con una solución acuosa de NaOH N/2, y luego con agua, hasta que las capas acu-
10 sas sean neutras.

Se destila el éter sulfúrico a presión reducida, y el residuo se recrystaliza en metanol.

Se obtienen 2,7 g de producto puro.

P. fusión: 87°C

15 $\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 280 \text{ nm}$ $\lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 360 \text{ nm}$

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 70,35 | 70,13 |
| H | 5,60 | 5,92 |
| 20 N | 4,32 | 4,35 |

EJEMPLO 33

Preparación de un copolímero N-vinil-pirrolidona/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido mefenámico
25 (procedimiento 2).

1 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido mefenámico, preparado según el ejemplo 32, se copolimeriza con 1 g de N-vinil-pirrolidona en presencia de 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 2 g de etanol.

La mezcla de reacción se calienta durante 24 horas a reflujo, y luego se diluye con cloroformo, se filtra y se precipita el polímero en 500 ml de éter sulfúrico.

Se obtiene 1 g de polímero puro.

$$\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 280 \text{ nm} \quad \lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 358 \text{ nm}$$

Análisis encontrado: C 65,22
H 7,12
N 8,74

El análisis indica que se ha fijado 32% de ácido mefenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 43% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

EJEMPLO 34

Preparación de un copolímero estearato de vinilo/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido mefenámico (procedimiento 2).

1 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del áci

do mefenámico, preparado según el ejemplo 32, se copolimeriza con 1 g de estearato de vinilo en presencia de 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 2 g de acetona.

5 La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas, y luego se diluye con cloroformo, se filtra, y el polímero se precipita vertiéndolo sobre 500 ml de etanol. El polímero se purifica disolviéndolo en cloroformo y reprecipitándolo en etanol 3 veces más.

10 Se obtienen así 0,5 g de polímero puro.

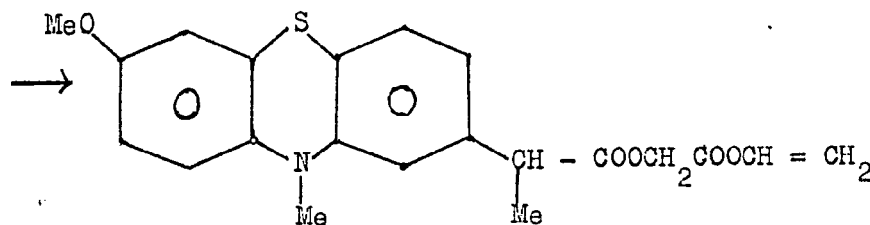
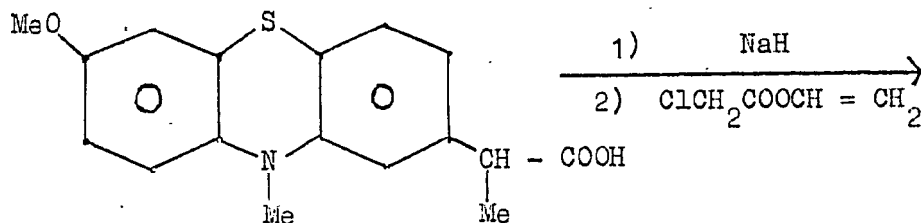
$$\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{CHCl}_3} = 358 \text{ nm} \quad \lambda_{\text{máx}_2}^{\text{CHCl}_3} = 278 \text{ nm}$$

15 Análisis encontrado: C 72,32
H 8,67
N 2,26

El análisis indica que se ha fijado 51% de ácido mefenámico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 68,5% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

20 EJEMPLO 35

Ester viniloxi-carbonil-metílico del ácido (metoxi-7-metil-10-fenotiazinil-2)-2-~~α~~-metil-acético, o ácido protizínico:



15 En un matraz de fondo redondo que contiene 0,82 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, y 2 g de dimetilformamida, previamente enfriado a 0°C, se introduce gota a gota una solución de 6,3 g de ácido prôtizínico en solución en 15 g de dimetilformamida.

20 La mezcla de reacción se deja en agitación durante 5 horas a la temperatura ambiente, y luego se introducen en ella 3 g de cloro-acetato de vinilo y se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 24 horas más.

25 Se vierte la mezcla de reacción en 500 ml de agua, se extrae con éter sulfúrico, se lava con una solución acuosa de NaOH N/2, y luego con agua hasta que las capas acuosas sean neutras.

Después de la destilación del éter a presión reducida, se cristaliza el producto disolviéndolo en una mezcla metanol: agua 60:40 tibia, y enfriando después la solución.

5 Se obtienen 2,8 g de producto puro.

P.fusión = 72°C

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 63,15 | 63,33 |
| H | 5,26 | 5,56 |
| 10 N | 5,50 | 3,25 |
| S | 8,02 | 7,80 |

EJEMPLO 36

15 Preparación de un copolímero estearato de vinilo/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido protizínico (procedimiento 2).

20 1 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido protizínico, preparado según el ejemplo 35, se copolimeriza con 1 g de estearato de vinilo en presencia de 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 4 g de acetona.

La mezcla de reacción se calienta durante 24 horas a reflujo. La solución se diluye con acetona y el polímero se precipita vertiendo esta solución en etanol.

25 Se obtienen 0,7 g de polímero puro.

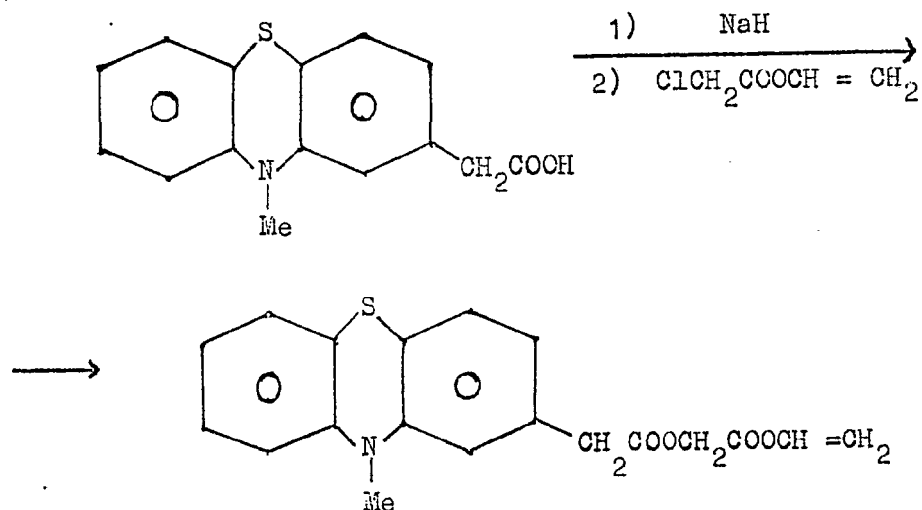
$$\lambda_{\text{máx}_1}^{\text{Hexano}} = 315 \text{ nm} \quad \lambda_{\text{máx}_2}^{\text{Hexano}} = 257 \text{ nm}$$

Análisis encontrado: C 69,12
 H 8,33
 N 1,73
 S 3,80

El análisis indica que se ha fijado 38,5% de ácido protizínico sobre el copolímero, lo que corresponde a un 49% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el polímero.

EJEMPLO 37

Ester viniloxi-carbonil-metílico del ácido (metil-10-fenotiazinil-2)-2-acético o ácido metiazínico:



En un matraz de fondo redondo que contiene 4,2 g de hidruro de sodio, en suspensión al 58% en aceite, y 40 ml de dimetilformamida, previamente enfriado a 0°C, se introduce gota a gota una solución de 2,71 g de ácido metiazínico en 12 ml de dimetilformamida.

La mezcla de reacción se deja en agitación durante 72 horas a la temperatura ambiente, y luego se introducen en ella 1,2 g de cloro-acetato de vinilo y se deja en reposo durante 24 horas.

La mezcla se vierte en agua y, después de extraer con cloroformo, se lavan las capas orgánicas con una solución acuosa de NaOH N/10 y luego con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras.

Se concentra la solución, y se precipita el producto con isopropanol. Se obtienen 1,5 g de producto puro en forma de goma.

| Análisis: | Calculado | Encontrado |
|-----------|-----------|------------|
| C | 64,20 | 64,09 |
| H | 4,83 | 5,07 |
| N | 3,94 | 3,83 |
| S | 9,02 | 9,24 |

EJEMPLO 38

Preparación de un copolímero metacrilato de estearilo/éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido metiazínico (procedimiento 2).

1 g de éster viniloxi-carbonil-metílico del ácido metiazínico, preparado según el ejemplo 37, se copolimeriza con 1 g de metacrilato de estearilo en presencia de 0,2 g de azo-bis-isobutironitrilo en solución en 5 g de etanol.

La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 14 horas, y después se precipita el polímero vertiendo la solución en metanol tibio.

Se obtienen 0,6 g de polímero puro.

Análisis encontrado: C 75,70
H 11,20
N 0,68
S 0,14

El análisis indica que se ha fijado 8,9% de ácido metiazínico sobre el copolímero, lo que corresponde a 11,7% de grupo monómero anti-inflamatorio presente en el copolímero.

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

EJEMPLO A

Se preparan según la invención comprimidos de 350 mg destinados a ser tragados, procediendo al mezclado de los siguientes ingredientes:

Polímero según el ejemplo 1 150 mg

| | |
|-----------------------|--------|
| Almidón | 150 mg |
| Sílice coloidal | 40 mg |
| Estearato de magnesio | 10 mg |

5 Estos comprimidos, administrados a razón de 5 a 6 por día a un paciente que sufre osteoartritis de las rodillas, permiten, al cabo de un tratamiento de 2 semanas, suprimir todo dolor.

10 En este ejemplo de composición, el polímero anti-inflamatorio según el ejemplo 1 se puede reemplazar ventajosamente por la misma cantidad de uno de los polímeros preparados según los ejemplos 3, 5, 10, 15, 28, 34 y 36.

EJEMPLO B

15 Se preparan según la invención comprimidos de 250 mg destinados a ser tragados, procediendo al mezclado de los siguientes ingredientes:

| | | |
|----|-----------------------------|--------|
| 20 | Polímero según el ejemplo 8 | 50 mg |
| | Almidón | 160 mg |
| | Sílice coloidal | 35 mg |
| | Estearato de magnesio | 5 mg |

25 Estos comprimidos, administrados a razón de 4 a 5 por día durante 15 días, y luego a razón de 2 a 3 comprimidos en días alternos durante 2 a 3 semanas, permiten tratar con eficacia ciertos reumatismos articulares

agudos como la ciática.

En este ejemplo, el polímero anti-inflamatorio preparado según el ejemplo 8 se puede reemplazar ventajosamente por una cantidad equivalente de uno de los polímeros preparados según los ejemplos 7, 13, 20, 23, 26 y 29.

EJEMPLO C

Se prepara de acuerdo con la invención una composición farmacéutica destinada a tratar inflamaciones por vía tópica, procediendo al mezclado de los siguientes ingredientes:

| | |
|---|--------|
| Polímero según el ejemplo 11 | 500 mg |
| Palmitato de isopropilo, cantidad suficiente para | 50 g |

Por aplicación regular de esta composición en los lugares inflamados, se comprueba una regresión rápida de la inflamación.

En este ejemplo, el polímero preparado según el ejemplo 11 puede reemplazarse ventajosamente por una cantidad equivalente de un copolímero preparado según uno de los ejemplos 3, 8, 13 y 38.

EJEMPLO D

Se prepara según la invención una composición

farmacéutica destinada a tratar inflamaciones por vía tó-
pica procediendo al mezclado de los ingredientes siguien-
tes:

- 5 Polímero preparado según el ejemplo 22 400 mg
Etanol, cantidad suficiente para 50 g

Quando se aplica esta composición con regula-
ridad en los lugares inflamados, permite reprimir la in-
flamación y suprime el dolor.

- 10 En esta composición, el polímero preparado se-
gún el ejemplo 22 se puede reemplazar con ventaja por una
cantidad equivalente de uno de los polímeros preparado
según uno de los ejemplos 17, 18, 31 y 33.

EJEMPLO E

- 15 Se prepara según la invención una composición
farmacéutica en forma de aerosol para tratar inflamacio-
nes por vía tópica, procediendo al mezclado de los siguien-
tes ingredientes:

- 20 Polímero preparado según el ejemplo 25 6 g
Etanol, cantidad suficiente para 100 g

25 g de esta composición se introducen seguida-
mente en una bomba de tipo aerosol, en presencia de un gas
propulsor constituido por 40 g de diclorodifluorometano
y 35 g de triclorofluorometano.

- 25 Por pulverización de esta composición sobre las

inflamaciones, se obtiene una película que protege el lugar inflamado al mismo tiempo que lo trata.

Aplicándola a razón de dos veces por día, se comprueba una regresión neta de la inflamación en el caso de la tendinitis.

EJEMPLO F

Se preparan según la invención supositorios destinados a ser administrados a pacientes que sufren inflamación articular, procediendo al mezclado de los siguientes ingredientes:

| | |
|--|-------|
| Polímero preparado según el ejemplo 28 | 0,3 g |
| Cafeína | 0,1 g |
| Sílice purificada | 0,2 g |
| Manteca de cacao, cantidad suficiente para | 3,5 g |

La administración de 3 a 4 supositorios en 24 horas permite obtener una regresión excelente de la inflamación.

En este ejemplo, el polímero preparado según el ejemplo 28 se puede reemplazar ventajosamente por una cantidad equivalente de uno de los polímeros preparados según los ejemplos 3, 10, 20, 23 y 36.

ENSAYOS DE ACTIVIDAD DE CIERTOS POLÍMEROS ANTI-INFLAMATORIOS SEGUN LA INVENCION

5 Los polímeros que se han ensayado son aquéllos que contienen en forma de ramificaciones laterales, o bien moléculas de indometacina "Polímeros anti-inflamatorios - Indometacina", o bien moléculas de ácido flufenámico "Polímeros anti-inflamatorios - Acido flufenámico".

1º Por vía oral

10 La actividad anti-inflamatoria de las composiciones a base de copolímeros anti-inflamatorios según la invención ha sido estudiada por medio del edema experimental producido por la carragenina.

15 Con este objeto, ratas machos y hembras de la cepa Wistar, de un peso medio de 180 ± 10 g procedentes de una misma cría, se dividen en grupos, cada uno de los cuales comprende 10 animales.

20 Se provoca el edema por medio de una inyección de 0,1 ml de una solución estéril al 1% de carragenina en una solución de cloruro de sodio al 9 por mil en agua. Esta inyección se efectúa bajo la superficie plantar de la pata posterior izquierda del animal.

25 Para cada ensayo, un primer grupo de animales sirve de grupo testigo. La diferencia entre el volumen de la pata posterior izquierda de cada animal sobre la

cual se ha provocado el edema y el volumen inicial de la misma pata posterior izquierda sirve para medir la intensidad del edema. Los restantes grupos de animales se someten a tratamientos preventivos o curativos, con ayuda, por una parte, de los polímeros anti-inflamatorios según la invención, y por otra parte con ayuda de moléculas anti-inflamatorias aisladas.

Estos diversos tratamientos tienen como consecuencia una reducción en la importancia del edema provocado sobre la pata posterior izquierda del animal.

La disminución en % de la diferencia de volumen entre la pata posterior izquierda de los animales de cada grupo con relación al volumen de la pata posterior izquierda de los animales del grupo testigo, permite medir la eficacia de los diversos tratamientos ensayados.

La actividad anti-inflamatoria se mide 3 horas, 6 horas, 24 horas y 30 horas después de la inyección local de carragenina.

El volumen de la pata de los animales se mide sumergiendo la pata en un tubo graduado que contiene mercurio. Las variaciones de la altura del mercurio permiten apreciar la disminución o el aumento del edema.

Tratamiento preventivo con ayuda de "polímeros anti-inflamatorios - Indometacina"

Este tratamiento tiene lugar una hora antes de

la inyección de carragenina.

Un primer grupo se ha tratado con ayuda de 1 ml, por cada 100 g de peso corporal, de una suspensión de indometacina con 0,5 mg por ml en una solución de carboximetilcelulosa al 1% en agua.

Un segundo grupo de animales se ha tratado con ayuda de 1 ml por cada 100 g de peso corporal, de una suspensión del polímero anti-inflamatorio, tal como el preparado según el ejemplo 1, de 1 mg por ml en una solución de carboximetilcelulosa al 1% en agua.

En las dos soluciones arriba descritas, la concentración de sustancia activa o indometacina es idéntica.

Los resultados observados se recogen en la tabla siguiente:

TABLA I.

| Compuestos | 3 horas | 6 horas | 24 horas | 30 horas |
|--------------------------------------|---------|---------|----------|----------|
| Indometacina | 41 % | 41 % | 44 % | 42 % |
| Polímero de acuerdo con el Ejemplo 1 | 0 | 15 % | 34 % | 67 % |

Como se puede comprobar, la actividad anti-inflamatoria del polímero según la invención no se manifiesta hasta seis horas después de la formación del edema. Su in

tensidad de acción es superior a la de la indometacina al cabo de treinta horas.

Por el contrario, la indometacina sola tiene una acción rápida desde la tercera hora, y dicha acción permanece prácticamente constante hasta haber transcurrido treinta horas.

Tratamiento preventivo con ayuda de "polímeros anti-inflamatorios-Acido flufenámico"

Este tratamiento es idéntico al anterior, pero el primer grupo se ha tratado con ayuda de 1 ml por cada 100 g de peso corporal de una suspensión de ácido flufenámico de 0,5 mg por ml en una solución de carboximetilcelulosa al 1% en agua, y el segundo grupo de animales se ha tratado con ayuda de 1 ml por cada 100 g de peso corporal, de una suspensión del polímero anti-inflamatorio tal como el preparado según el ejemplo 8, de 1,35 mg por ml en una solución de carboximetilcelulosa al 1% en agua.

En las dos soluciones arriba descritas, la concentración en sustancia activa o ácido flufenámico es idéntica.

Los resultados observados se recogen en la tabla siguiente:

TABLA II

| Compuestos | 3 horas | 6 horas | 24 horas | 30 horas |
|--------------------------------------|---------|---------|----------|----------|
| Acido flufenámico | 36 % | 33,5 % | 19 % | 18 % |
| Polímero de acuerdo con el Ejemplo 8 | 0 | 0 % | 20 % | 39 % |

Como se puede comprobar, la actividad anti-inflamatoria del polímero según la invención no se manifiesta hasta 24 horas después de la formación del edema. Su intensidad de acción es superior a la del ácido flufenámico al cabo de 30 horas.

Por el contrario, el ácido flufenámico solo, tiene una acción rápida desde la tercera hora, y ésta acusa una disminución muy clara desde la vigésimo-cuarta hora.

2ª Por vía tópica

La actividad anti-inflamatoria por vía tópica de las composiciones a base de copolímeros anti-inflamatorios según la invención, ha sido estudiada igualmente con ayuda del absceso experimental producido por la carragenina.

Con este objeto, ratas hembra de la cepa Wistar,

de un peso medio de 150 ± 10 g, procedentes de una misma cría, se dividen en grupos, cada uno de los cuales comprende 10 animales.

5 Se provoca el absceso por una inyección sub- cutánea, en la parte posterior, previamente afeitada, del lomo de las ratas, de 0,5 ml de una solución estéril al 2% de carragenina en una solución de cloruro de sodio al 9 por mil en agua destilada.

10 Para cada ensayo, un primer grupo de animales sirve de grupo testigo.

Los otros grupos se someten a tratamientos preventivos y curativos con ayuda, por una parte, de los polímeros anti-inflamatorios según la invención y, por otra parte, con ayuda de moléculas anti-inflamatorias solas.

15 A fin de medir la importancia de la disminución de los abscesos, se sacrifican algunos animales 24 horas después de la inyección de carragenina y otros 72 horas después de esta misma inyección, y se determina el peso de los abscesos.

20 Se calcula entonces en % la disminución del peso de los abscesos de los animales tratados con relación a las de los animales testigos.

Tratamiento preventivo y curativo con ayuda de "polímeros anti-inflamatorios - Indometacina"

25 Un primer grupo de ratas ha sido tratado 24

horas y 3 horas antes de la inyección de carragenina, por aplicación en la parte afeitada del lomo de 0,5 ml de una solución al 5% de indometacina en una mezcla compuesta de 80% de sulfóxido de dimetilo y 20% de agua.

5 Seguidamente, se ha realizado otra aplicación tópica 3 horas después de la inyección de carragenina.

10 Un segundo grupo de ratas se ha tratado preventiva y curativamente de la misma manera y con los mismos intervalos de tiempo con ayuda de 0,5 ml de una solución al 10% del polímero anti-inflamatorio según el ejemplo 1 en una mezcla compuesta de 80% de sulfóxido de dimetilo y 20% de agua.

15 Como en el caso del tratamiento por vía oral, las dos soluciones ensayadas tienen la misma concentración en sustancia activa o indometacina.

Los resultados observados se recogen en la tabla siguiente.

TABLA III

20

| Compuestos | 24 horas | 72 horas |
|---|----------|----------|
| Indometacina | 48 % | 65 % |
| 25 Polímero de acuerdo con el Ejemplo 1 | 43 % | 0 |

Como se puede comprobar, la actividad anti-inflamatoria del polímero de acuerdo con la invención es prácticamente idéntica a la de la indometacina; pero al cabo de 72 horas, la indometacina sigue siendo activa, mientras que el polímero no presenta ya actividad alguna.

Debe subrayarse que el tratamiento con indometacina provoca una fuerte mortalidad antes de que transcurran las 72 horas (el 40% de los animales tratados).

Además, la autopsia de los animales restantes ha demostrado numerosos signos de toxicidad, particularmente lesiones al nivel del estómago y de los intestinos.

Por el contrario, no se ha observado mortalidad alguna entre las ratas tratadas con el polímero según la invención, y además, la autopsia de éstas no ha permitido apreciar signos de toxicidad.

Tratamiento preventivo y curativo con ayuda de "polímeros anti-inflamatorios - Acido flufenámico"

Este tratamiento es idéntico al anterior, pero el primer grupo de ratas se ha tratado con ayuda de 0,5 ml de una solución al 5% de ácido flufenámico en una mezcla compuesta de 80% de sulfóxido de dimetilo y 20% de agua, y el segundo grupo de ratas se ha tratado preventivamente y curativamente con ayuda de 0,5 ml de una solución al 13,5% del polímero anti-inflamatorio según el ejemplo 8 en una mezcla compuesta de 80% de sulfóxido de dimeti-

lo y 20% de agua.

Al igual que en el tratamiento por vía oral, las dos soluciones ensayadas tienen la misma concentración en sustancia activa o ácido flufenámico.

5 Los resultados observados se recogen en la tabla siguiente:

TABLA IV

10

| Compuestos | 24 horas | 72 horas |
|---|----------|----------|
| Acido flufenámico | 26 | 0 |
| 15 Polímero de acuerdo con el Ejemplo 8 | 25 | 0 |

Según esta tabla, se puede comprobar que la actividad anti-inflamatoria del polímero de acuerdo con la invención es totalmente análoga a la del ácido flufenámico. Sin embargo, no se ha observado efecto secundario alguno con el "polímero anti-inflamatorio - Acido flufenámico".

20 Acción no ulcerígena de los polímeros anti-inflamatorios según la invención.

25

Los polímeros que han sido ensayados son, o bien los "polímeros anti-inflamatorios - Indometacina", o bien los "polímeros anti-inflamatorios - Acido flufenámico".

5 El protocolo experimental aplicado para los ensayos es el descrito en el "Journal Pharmacologique" (París) 1971, 2, 1, 81-83, suplemento al N° 1, ficha técnica N° 12.

Técnica

10 Grupos de 9 a 10 ratas que pesan de 230 a 250 g, de los cuales uno o dos grupos sirven de testigo, se someten a dieta hídrica 18 horas antes de la primera administración del producto, y se mantienen con dicha dieta hasta el final de la experiencia.

15 El tratamiento es diario y tiene una duración de 3 días. Los productos a ensayar se administran por la mañana en solución acuosa o en suspensión a razón de 1 ml por cada 100 g de peso corporal. Los testigos reciben únicamente el vehículo.

20 Después del primero y el tercer días, se extirpan los estómagos, y se examinan. Reciben entonces una calificación según el baremo siguiente:

- 0 ausencia de úlcera
- 1 una a dos úlceras
- 2 tres a cuatro úlceras
- 25 3 más de cuatro úlceras

Se calcula después el índice de ulceración para cada dosis según la fórmula:

Suma de las calificaciones x % de estómagos que presentan úlceras

5

número de animales

Los resultados obtenidos al cabo de 24 horas y 3 días comparando por una parte la indometacina y el polímero preparado según el ejemplo 1, y por otra parte, el ácido flufenámico y el polímero preparado según el ejemplo 11, se recogen en las tablas V y VI.

10

La tabla V permite demostrar que, después de un lapso de tiempo bastante corto (24 horas), la indometacina en particular y, en menor medida, el ácido flufenámico, son ya ulcerígenos.

15

Por el contrario, la tabla VI permite demostrar que el polímero preparado según el ejemplo 1 tiene un índice de ulceración más pequeño que el índice del grupo testigo tratado con una composición de placebo, y este índice es aproximadamente 20 veces más pequeño que el de la indometacina sola, y esto al cabo de 3 días de tratamiento.

20

El índice de ulceración del polímero preparado según el ejemplo 11 es aproximadamente 2 veces mayor que el del grupo testigo, pero es aproximadamente 7 veces más pequeño que el del ácido flufenámico solo.

25

TABLA V (al cabo de 24 horas)

| Productos | Dosis mg/kg por vía oral | Número de animales | Calificación de los estomasos en número | | | Suma de las calificaciones | Ratas enfermas, % | Índice |
|---|--------------------------|--------------------|---|---|---|----------------------------|-------------------|--------|
| | | | 0 | 1 | 2 | | | |
| Placebo (testigo que recibe el vehículo únicamente, carboximetilcelulosa al 0,5% en agua) | - | 10 | 10 | : | : | 0 | 0 | 0 |
| <u>Indometacina</u> | 5 | 10 | 3 | : | 4 | : | 3 | 91 |
| Polímero preparado de acuerdo con el ejemplo 1 | 10 | 10 | 2 | : | 3 | : | 4 | 136 |
| | 15 | 10 | 8 | : | 2 | : | : | 4 |
| | 30 | 10 | 9 | : | 1 | : | : | 1 |
| <u>Acido flufenámico</u> | 100 | 10 | 7 | : | 1 | : | 1 | 18 |
| Polímero preparado de acuerdo con el ejemplo 11 | 150 | 10 | 10 | : | : | : | : | 0 |

TABLA VI (al cabo de 3 días)

| Productos | Dosis, por mg/kg por vía oral | Número de animales | Calificación de los estómagos en número | | | Suma de calificaciones | Ratas referidas, % | Indice |
|---|-------------------------------|--------------------|---|---|--------|------------------------|--------------------|--------|
| | | | 0 | 1 | 2 3 | | | |
| Placebo | - | 10 | : | : | : | 7 | 30 | 21 |
| <u>Indometacina</u> | 10 | 9 | 7 | 1 | 0 : 2 | 27 | 100 | 300 |
| Polímero preparado de acuerdo con el ejemplo 1 | 30 | 9 | 5 | 4 | 0 : 0 | 4 | 40 | 16 |
| <u>Acido flufenámico</u> | 100 | 10 | 0 | 0 | 0 : 10 | 30 | 100 | 300 |
| Polímero preparado de acuerdo con el ejemplo 11 | 150 | 10 | 5 | 3 | 0 : 2 | 9 | 50 | 45 |

5 Por lo demás, ciertos ensayos realizados según la técnica de Jondet, Saias, Philippe y Chermat, Ann. Pharm. Franc. 1968, 26 núm. 12, páginas 767-770, han permitido demostrar que los "polímeros anti-inflamatorios - Indometacina y Acido flufenámico", cuando se administran a ratas que padecen úlceras provocadas por el frío (-20°C) no agravan el estado de estas úlceras, al contrario de lo que sucede en el caso de la Indometacina y del ácido flufenámico cuando se administran solas estas sustancias.

10 Toxicidad aguda y semi-crónica de los polímeros anti-inflamatorios según la invención.

15 La toxicidad aguda se ha determinado principalmente sobre los "polímeros anti-inflamatorios Indometacina y ácido flufenámico" preparados según los ejemplos 1 y 8, y se ha comparado con la de la indometacina y la del ácido flufenámico.

La toxicidad aguda de la indometacina (DL₅₀) es la siguiente:

Ratones 90 ± 13 mg/kg

Ratas 32 ± 5 mg/kg

20 La toxicidad aguda del ácido flufenámico (DL₅₀) es la siguiente:

Ratones 1,220 g/kg

Ratas 625 ± 6 mg/kg

25 La toxicidad aguda de los polímeros preparados según los ejemplos 1 y 8 se ha determinado igualmente so-

bre ratones y ratas.

Los ratones son de raza suiza, machos y hembras, y pesan 20 ± 1 g y 21 ± 1 g. Las ratas son de raza Wistar, machos y hembras de 5 semanas, y pesan respectivamente 5
110 \pm 20 g en el caso de los machos y 100 \pm 10 g en el caso de las hembras.

Los animales se reparten en lotes de 10 (5 machos - 5 hembras) por cada dosis ensayada. Se mantienen en ayunas desde 12 horas antes de la administración del producto a ensayar, y se les proporciona agua para beber a voluntad. 10

Los polímeros de los ejemplos 1 y 8 se administran por vía oral con ayuda de una sonda esofágica en solución en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a diferentes concentraciones:

- 15
- 1 g/kg de peso corporal
 - 2 g/kg
 - 3 g/kg

siendo la dosis administrada de 1 ml por cada 100 gramos de peso corporal.

Los animales se observan en el transcurso de la hora que sigue a la ingestión, y después durante 96 horas. 20

No se ha observado caso alguno de muerte después de la administración de estos dos tipos de polímeros, y éstos se pueden considerar, por tanto, como no tóxicos a estas dosis, lo cual es totalmente notable, habida cuenta de 25

la DL₅₀ de la indometacina en particular.

Del mismo modo, la toxicidad semi-crónica determinada según el mismo protocolo en 29 días de tratamiento con ayuda de los polímeros preparados según los ejemplos 1 y 8 a razón de las dosis diarias siguientes:

15 mg/kg durante 14 días

30 mg/kg durante 6 días

50 mg/kg durante 9 días;

es decir, al cabo de una cantidad total administrada de 840 mg/kg, no ha entrñado mortalidad alguna en las ratas tratadas.

Evolución de peso: No se ha observado modificación notable alguna en el peso de las ratas durante el tratamiento.

Hematología: No se ha registrado variación notable alguna en los resultados hematológicos.

Prueba de diuresis provocada: El índice de eliminación urinaria revela una variación muy débil, permaneciendo en la zona compatible con un buen funcionamiento de los riñones.

Histología: Las imágenes histológicas son normales, a excepción de alguna modificación al nivel del hígado de las ratas.

Habida cuenta de los resultados obtenidos en toxicidad aguda ($DL_0 > 3$ g/kg, y por tanto, la DL₅₀ es toda

vía más alta) y en toxicidad semi-crónica de una duración de un mes sin manifestaciones de síntomas de toxicidad ma croscópicamente visibles o histológicamente revelables, se puede llegar a la conclusión de que los polímeros anti-inflamatorios según la invención y particularmente los "polímeros anti-inflamatorios - indometacina y ácido flufenámico" son muy poco tóxicos.

Acción de los polímeros anti-inflamatorios sobre la duración del embarazo

Esta acción ha sido estudiada comparando, por una parte, la indometacina y, por otra parte, el "polímero anti-inflamatorio - indometacina" preparado según el ejemplo 1.

Es sabido que la indometacina administrada a ratas grávidas (entre los días 18^o y 21^o de la gestación) provoca un cierto retraso en el parto. En consecuencia, la indometacina está totalmente desaconsejada en las mujeres embarazadas.

El protocolo de los ensayos es el descrito por AIKEN, J.W., Nature, vol. 240, 3 de noviembre de 1972, páginas 21 a 25.

Para la indometacina, se han utilizado dosis de 1 mg y 5 mg/kg, y para el polímero preparado según el ejemplo 1 dosis de 3 mg y 15 mg/kg.

El tratamiento se efectúa a razón de 1 ml por

cada 100 g de peso corporal por vía oral.

Los productos se ponen en suspensión en carboxi-
metilcelulosa al 0,5%

Los resultados obtenidos se recogen en la tablas
5 VII, VIII y IX adjuntas.

Interpretación de los resultados

1) Caso de la indometacina:

(i) A la dosis de 1 mg/kg se observa:

- ausencia de hemorragias excesivas;
- una prolongación del parto (4 a 5 horas,
10 contra 2 a 3 horas para los animales tes-
tigos);
- algunos casos de no expulsión del feto,
con una pequeña mortalidad en el útero;
- presencia de úlceras estomacales (2 anima-
15 les de un total de 5).

(ii) A la dosis de 5 mg/kg se observa:

- presencia de hemorragias excesivas;
- una gran prolongación del parto (3 anima-
20 les de un total de 8) con numerosos muert-
tos en el útero;
- una inhibición que puede llegar a ser to-
tal, llevando consigo la muerte sin que se
25 produzca el parto (5 animales de un total

de 8);

- la presencia de sangre en el estómago de todos los animales.

2) Caso del polímero antiinflamatorio-indometacina preparado según el ejemplo 1 :

(i) A la dosis de 3 mg/kg se observa:

- ausencia de hemorragias excesivas;
- ausencia de prolongación del parto;
- ausencia de mortalidad del feto;
- ausencia de ulceración,

(ii) A la dosis de 15 mg/kg se observan los mismos signos que a la dosis de 3 mg/kg.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se comprende, por consiguiente, todo el interés que presentan los polímeros anti-inflamatorios-indometacina con relación a la indometacina sola, y esto a dosis iguales experimentadas.

5

10

15

20

25

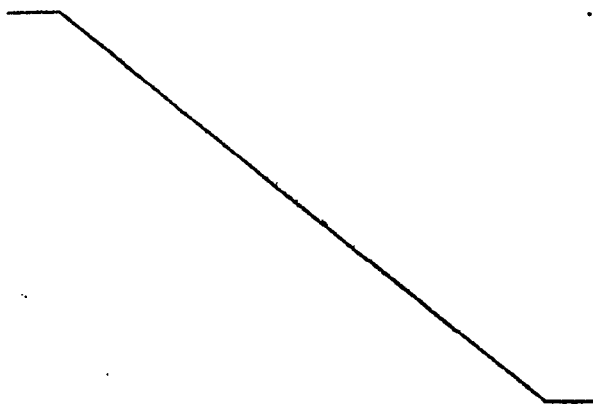


TABLE VII

Testigos: 0,5% de carboximetilcelulosa M= parto durante la noche

| Ratas | Número de dosis | Hemorragias exce- sivas | Duración del par- to en horas | Nacimientos | | Fetos en el útero | | Ulceras |
|-------|-----------------|----------------------------|----------------------------------|-------------|---------|-------------------|---------|---------|
| | | | | Vivos | Muertos | Vivos | Muertos | |
| 1 | 7 | no | 1,30 | 12 | 0 | 0 | 0 | no |
| 2 | 9 | - | 1,30 | 15 | 0 | 0 | 0 | - |
| 3 | 8 | - | 2,15 | 15 | 0 | 0 | 0 | - |
| 4 | 7 | - | N | 13 | 0 | 0 | 0 | - |
| 5 | 5 | - | N | 11 | 0 | 0 | 0 | - |
| 6 | 5 | - | 2 | 14 | 0 | 0 | 0 | - |
| 7 | 5 | - | N | 9 | 0 | 0 | 0 | - |
| 8 | 5 | - | 2 | 9 | 0 | 0 | 0 | - |
| 9 | 5 | - | N | 9 | 0 | 0 | 0 | - |
| 10 | 5 | - | N | 11 | 0 | 0 | 0 | - |

TABLA VIII

A) Indometacina, 1 mg/kg

N = parto durante la noche
M = muerte sin producirse el parto
48 horas despues de las se-
ñales

| Ratas | Número de dosis | Hemorragias exsivas | Duración del parto en horas | Nacimientos | | Fetos en el útero | | Ulceras |
|-------|-----------------|---------------------|-----------------------------|-------------|---------|-------------------|---------|---------|
| | | | | Vivos | Muertos | Vivos | Muertos | |
| 1 | 9 | no | N | 10 | 0 | 0 | 0 | sí |
| 2 | 9 | - | >5 | 8 | 0 | 0 | 2 | no |
| 3 | 9 | - | >5 | 16 | 0 | 5 | 0 | no |
| 4 | 9 | - | >4 | 8 | 0 | 6 | 0 | si |
| 5 | 9 | - | >3 | 8 | 0 | 0 | 0 | no |

B) Indometacina, 5 mg/kg

| | | | | | | | | |
|---|---|----|----|----|---|---|---|-------------------------|
| 1 | 5 | sí | >8 | 1 | 8 | 0 | 3 | sí |
| 2 | 5 | - | >8 | 10 | 4 | 0 | 2 | sí |
| 3 | 5 | - | M | 0 | 0 | | | } sangre en el estomago |
| 4 | 4 | - | M | 0 | 0 | | | |
| 5 | 5 | - | M | 0 | 0 | | | |
| 6 | 5 | - | M | 0 | 0 | | | |
| 7 | 5 | - | >5 | 1 | 7 | 0 | 3 | |
| 8 | 5 | - | M | 0 | 0 | | | sí |

TABLA IX

A) Polímero anti-inflamatorio según el Ejemplo 1: 3 mg/kg N = parto durante la noche

| Ratas | Número de dosis | Hemorragias excesivas | Duración del parto en horas | Nacimientos | | Fetos en el útero | | Ulceras |
|-------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|-------------|---------|-------------------|---------|---------|
| | | | | Vivos | Muertos | Vivos | Muertos | |
| 1 | 8 | no | N | 10 | 0 | 0 | 0 | no |
| 2 | 9 | - | 1,30 | 12 | 0 | 0 | 0 | - |
| 3 | 8 | - | 1,10 | 9 | 0 | 0 | 0 | - |
| 4 | 9 | - | N | 16 | 0 | 0 | 0 | - |
| 5 | 7 | - | 2 | 10 | 0 | 0 | 0 | - |

B) Polímero anti-inflamatorio según el Ejemplo 1: 15 mg/kg

| | | | | | | | | | |
|---|---|----|------|----|---|---|---|---|----|
| 1 | 5 | no | <2 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | no |
| 2 | 4 | - | N | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 3 | 5 | - | <2 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 4 | 5 | - | 2 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 5 | 5 | - | N | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 6 | 4 | - | 1,30 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 7 | 5 | - | 3 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Luxemburgo, con fecha 29 de Junio de 1972, bajo los N^{os}. 65.621 y 65.622, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10 REIVINDICACIONES

25 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:

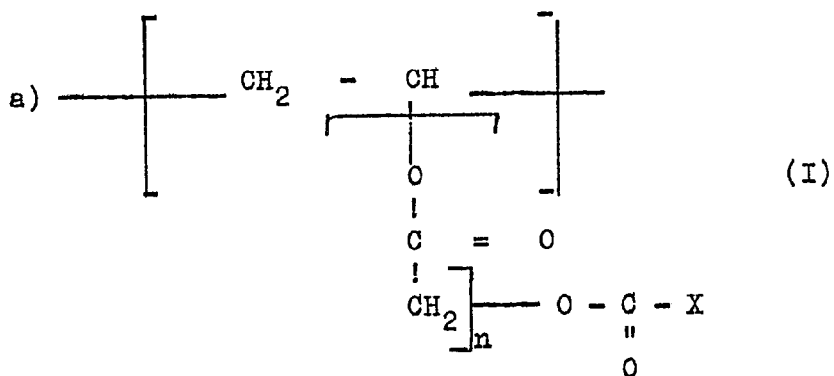
20 1^a.- Procedimiento de preparación de polímeros con actividad antiinflamatoria que contienen en sus cadenas macromoleculares, en forma de ramificaciones laterales, moléculas anti-inflamatorias de función ácido carboxílico unidas químicamente a las cadenas macromoleculares por intermedio de funciones covalentes, caracterizado por el hecho de que en una primera etapa se pre-

25

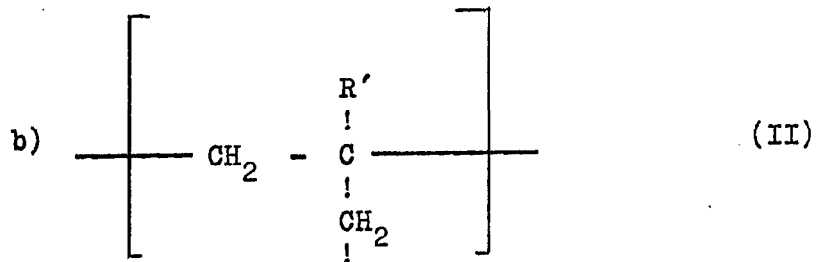
para un derivado insaturado de la molécula anti-inflamatoria de función ácido carboxílico y porque en una segunda etapa se homopolimeriza o copolimeriza dicho derivado insaturado solo o en presencia de otros monómeros, en presencia de un catalizador de polimerización.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la molécula anti-inflamatoria se fija por intermedio de una función éster o amonio cuaternario.

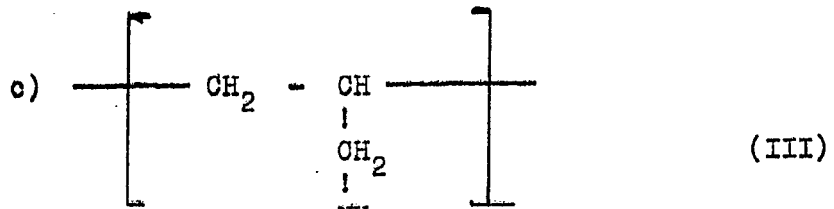
3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que la molécula anti-inflamatoria de fórmula X-COOH se fija a la cadena polímera de manera que se forman motivos tomados del grupo constituido por:



5



10

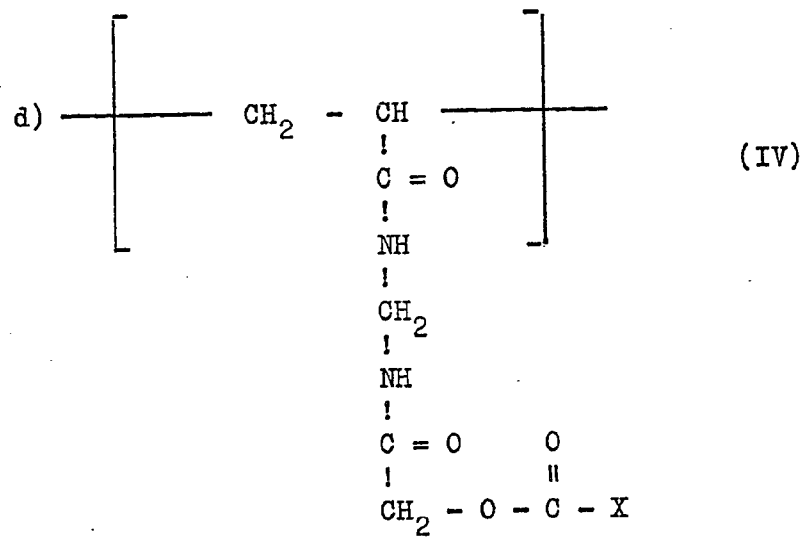


15

20

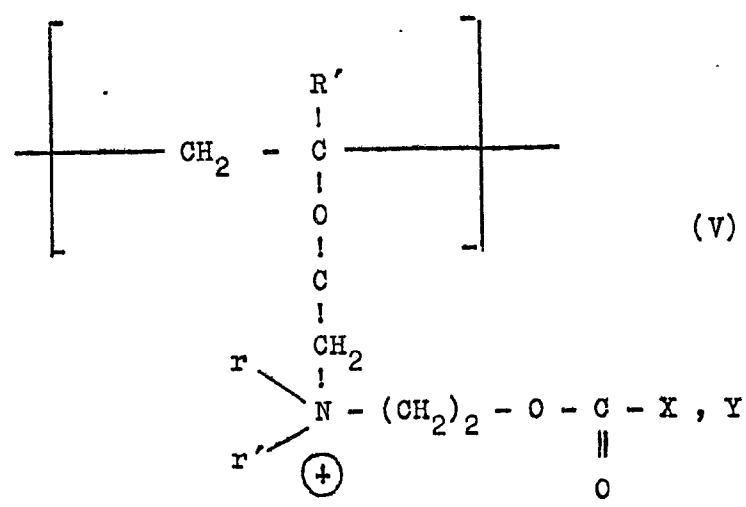
25

5



10

15

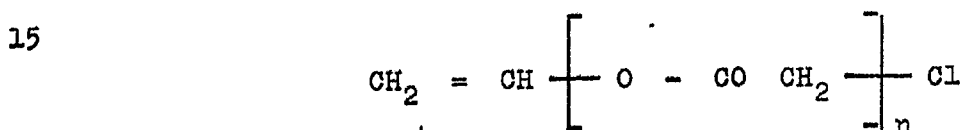


20

25

en cuyas fórmulas: n es un número entero de 1 a 10 y con preferencia de 1 a 3 inclusive, R' representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, r y r' representan radicales alcohilo de 1 a 3 átomos de carbono, Y representa Cl ó Br, y X representa un resto arilo, alcohilarilo o hetero
5 cíclico aromático derivado de una molécula anti-inflamatoria.

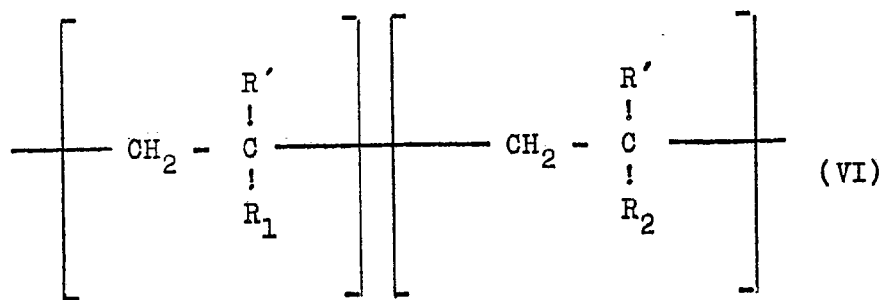
4ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado por el hecho de que se prepara el derivado insaturado de la molécula anti-inflamatoria de función
10 carboxílica haciendo reaccionar la sal de sodio de la molécula anti-inflamatoria con un compuesto de fórmula:



20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se prepara el derivado insaturado de la molécula anti-inflamatoria de función ácido carboxílico haciendo reaccionar la sal de sodio de dicha molécula anti-inflamatoria con cloroacetato
25 de alilo o de metalilo.

5 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se prepara el derivado insaturado de la molécula anti-inflamatoria de función ácido carboxílico haciendo reaccionar la sal de sodio de dicha molécula anti-inflamatoria con N-alil-cloroacetamida o N-(clorometilcarbonil-amino-metil)acrilamina.

10 7ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la polimerización del derivado insaturado de la molécula anti-inflamatoria en presencia de otros monómeros de insaturación etilénica de manera que se obtienen copolímeros cuyos motivos responden a la fórmula siguiente:



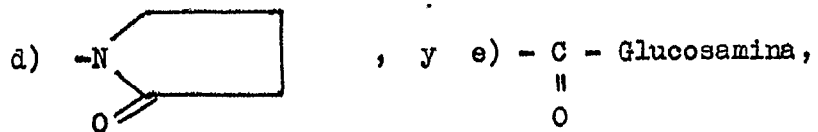
25 en la cual: R' representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, R₁ representa un radical comprendido dentro

del grupo constituido por: a) $\begin{array}{c} -O-C-R_3 \\ || \\ O \end{array}$ una cadena

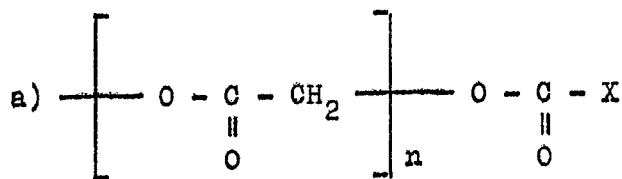
5 hidrocarbonada saturada que tiene de 8 a 18 átomos de carbono; b) $\begin{array}{c} -C-O-R_4 \\ || \\ O \end{array}$, representando R_4 , o bien una ca-

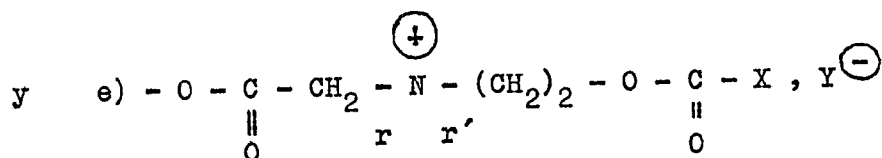
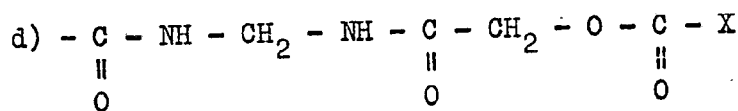
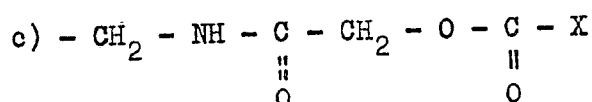
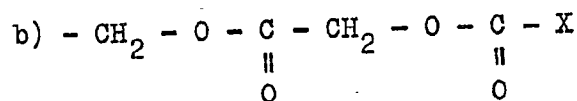
dena hidrocarbonada saturada que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, o bien un radical N,N'-dialcoholaminoetilo, teniendo los radicales alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono; c) $\begin{array}{c} -CH_2-O-C-R_5 \\ || \\ O \end{array}$, representando R_5 una cade-

10 na hidrocarbonada saturada que tiene de 2 a 18 átomos;



20 y R_2 representa un radical comprendido dentro del grupo constituido por:



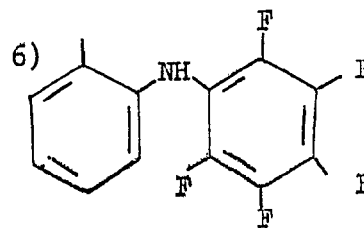
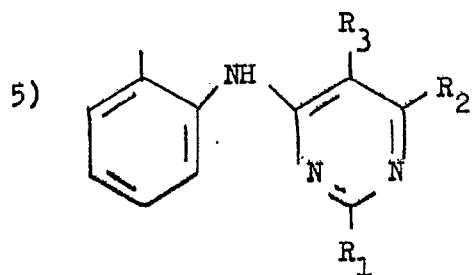
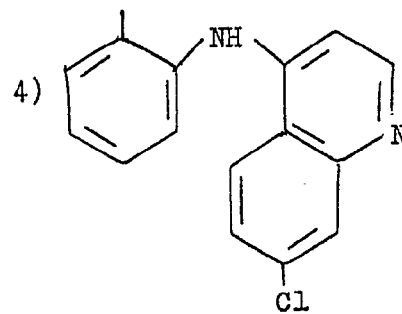
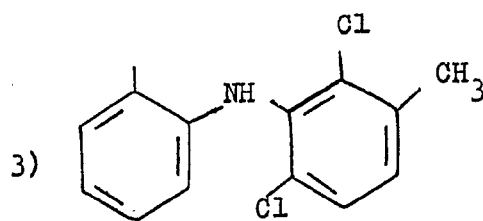
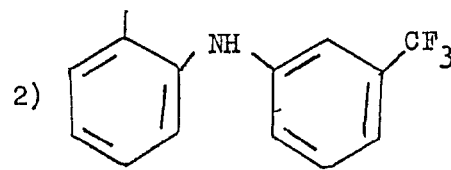
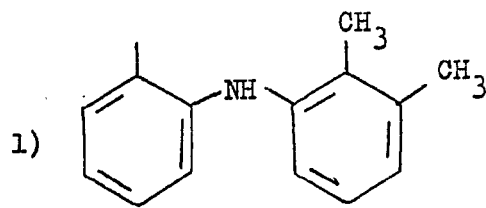


15 en cuyas fórmulas: r y r' representan radicales alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono, e Y representa Cl ó Br; n es un número entero comprendido entre 1 y 10, y con preferencia de 1 a 3 inclusive, y X representa un resto arilo, alcoholarilo o heterocíclico aromático derivado de una

20 molécula anti-inflamatoria.

8ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado por el hecho de que la molécula anti-inflamatoria responde a la fórmula X-COOH, en la cual X se toma del grupo constituido por:

25



5

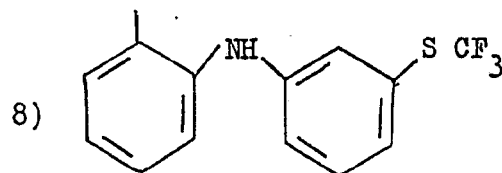
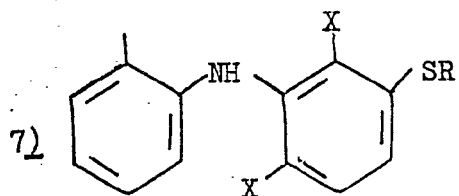
10

15

20

$R_1 = R_2 = R_3 =$ alcoholo de 1 a 3
átomos de carbono ó Cl, Br, F ó I

25

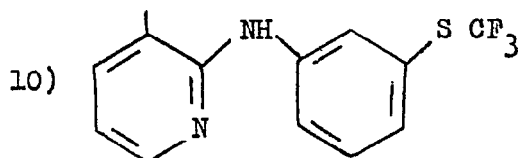
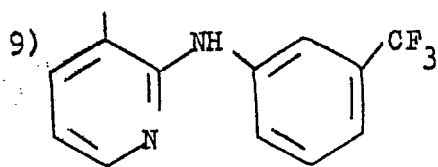


5

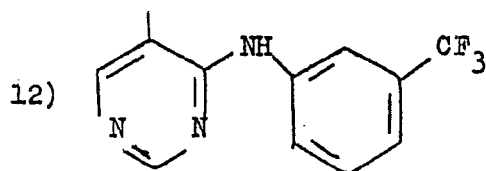
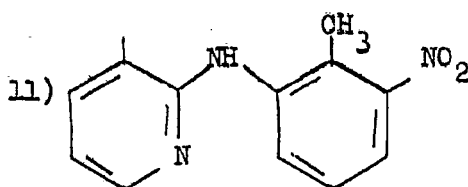
X = Cl, Br, F ó I

y R = alcoholo de 1 a 3 átomos de
carbono

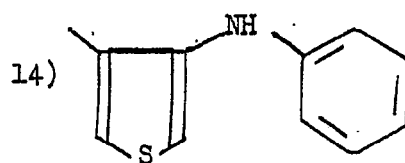
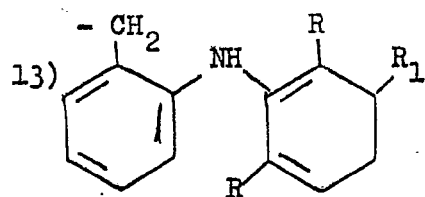
10



15



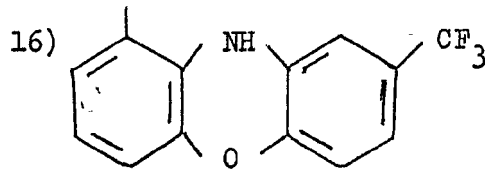
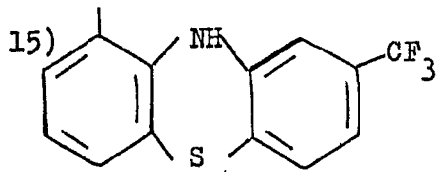
20



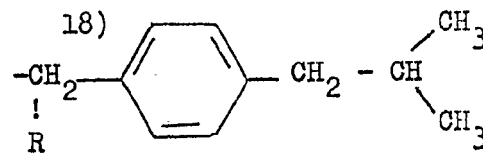
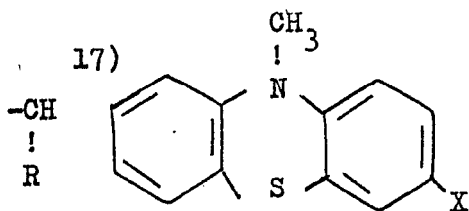
R = H, Cl, Me, OMe

R₁ = H, Me, OMe, CF₃

25



5

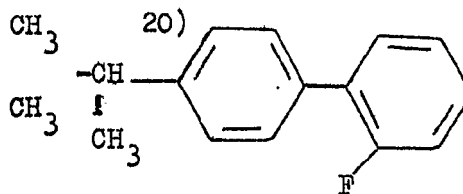
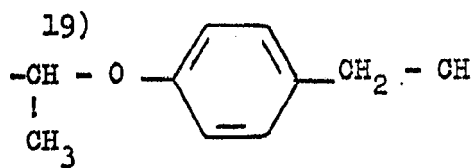


10

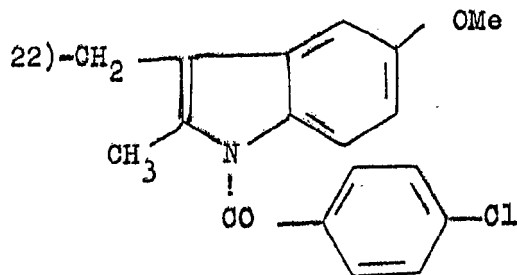
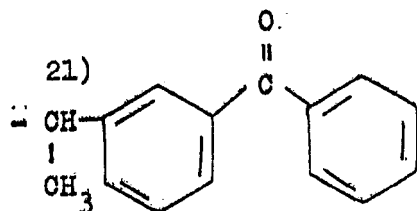
R = H ó Me y X = H ó OMe

R = H ó Me

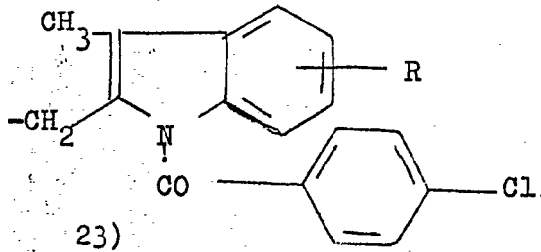
15



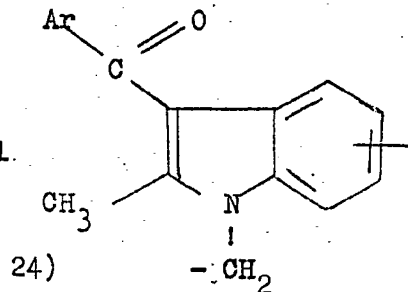
20



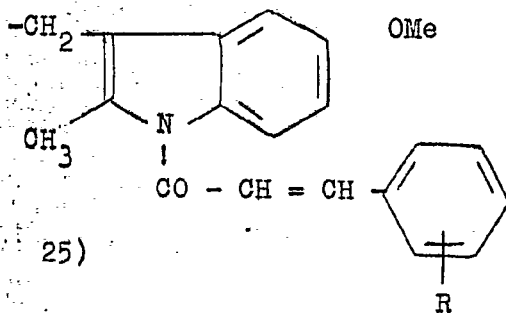
25



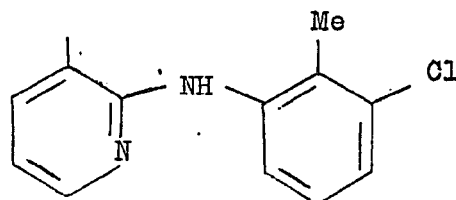
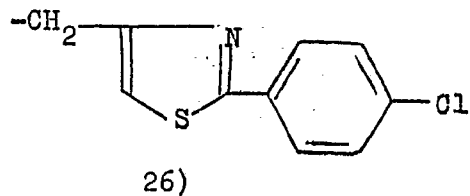
R = OMe ó CF₃ en posición
5 ó 6



R = OMe ó CF₃ en posición 5 ó 6,
y Ar = fenilo o fenilo sus-
tituido por uno o varios
halógenos.



R = Cl, Br, I, F



25

9ª.- Procedimiento según una cualquiera
de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por
el hecho de que el catalizador de polimerización está

presente en una concentración comprendida entre 0,2 y 35% en peso y de preferencia entre 0,5 y 20% en peso con relación al peso total del o de los monómeros.

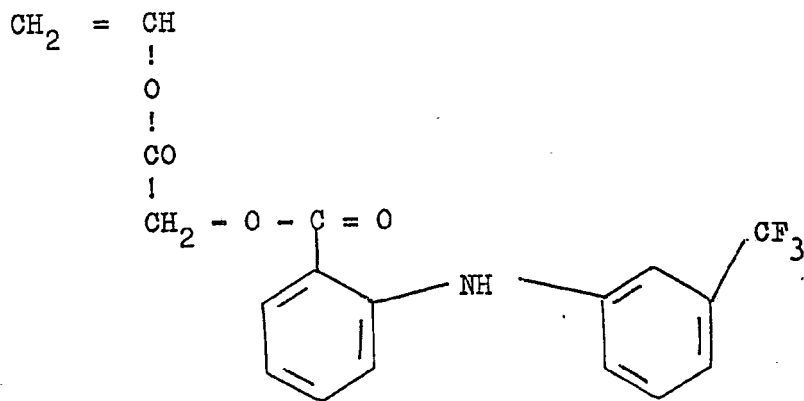
5 10a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que la temperatura de polimerización está comprendida entre 50 y 120°C.

10 11a.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el derivado insaturado de la molécula anti-inflamatoria está presente en cantidad suficiente para que el contenido de motivos sustituidos por la molécula anti-inflamatoria esté comprendido entre 10 y 100% en peso con relación al peso total de polímero.

15 12a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que la molécula anti-inflamatoria de función ácido carboxílico es el ácido flufenámico.

20 13a.- Procedimiento según la reivindicación 12a, caracterizado por el hecho de que el derivado insaturado del ácido flufenámico corresponde a la fórmula siguiente:

5
10
15
20
25



14ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12ª y 13ª, caracterizado por el hecho de que el catalizador está presente en una concentración comprendida entre 0,2 y 35% y de preferencia entre 0,5 y 20% en peso con relación al peso total del o de los monómeros.

15ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado por el hecho de que el otro monómero de insaturación etilénica es la N-vinilpirrolidona o el estearato de vinilo.

16ª.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12ª a 15ª, caracterizado por el hecho de que el derivado insaturado del ácido flufenámico está presente en cantidad suficiente para que el contenido de motivos sustituidos por un resto ácido flufená-

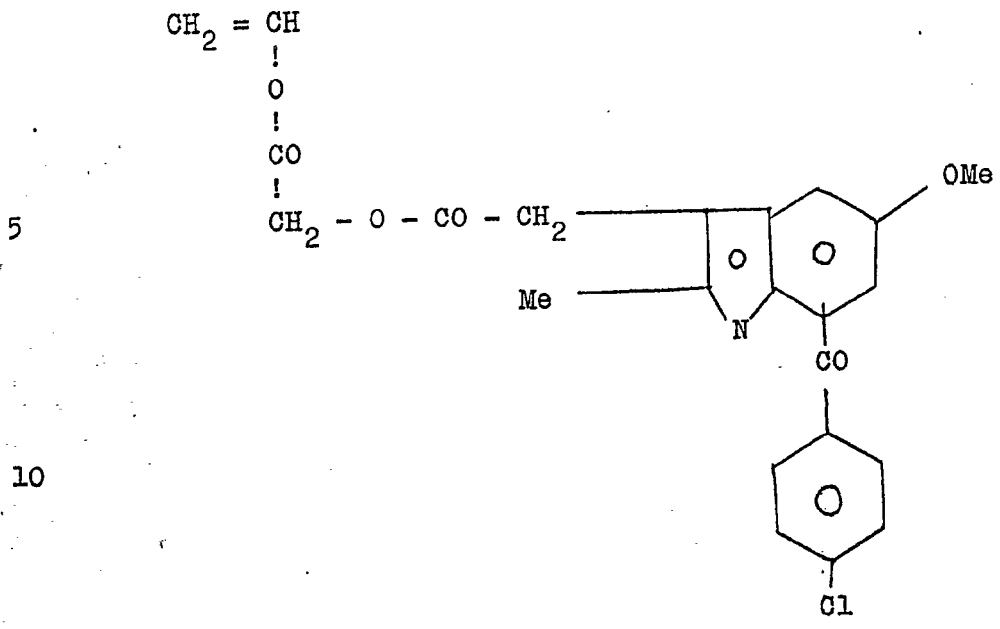
mico esté comprendido entre 10 y 100% en peso con relación al peso total de polímero.

5 17a.- Procedimiento según la reivindicación 12a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar cloroacetato de vinilo con la sal de sodio del ácido flufenámico para formar flufenamato de viniloxycarbonilmetilo, que se copolimeriza con estearato de vinilo para formar el copolímero correspondiente.

10 18a.- Procedimiento según la reivindicación 12a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar cloroacetato de vinilo con la sal de sodio del ácido flufenámico para formar flufenamato de viniloxycarbonilmetilo, que se homopolimeriza para formar el homopolímero correspondiente.

15 19a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que la molécula anti-inflamatoria de función ácido carboxílico es la indometacina.

20 20a.- Procedimiento según la reivindicación 19a, caracterizado por el hecho de que el derivado insaturado de la indometacina corresponde a la fórmula siguiente:



21a.- Procedimiento según la reivindicación 19a, caracterizado por el hecho de que se prepara un copolímero efectuando la polimerización del derivado insaturado de la indometacina con otro monómero de insaturación etilénica elegido en el grupo constituido por la N-vinilpirolidona y el estearato de vinilo.

22a.- Procedimiento según la reivindicación 19a, caracterizado por el hecho de que el catalizador está presente en una concentración comprendida entre 0,2 y 35% y de preferencia entre 0,5 y 20% en peso con

relación al peso total del o de los monómeros.

5 23ª.- Procedimiento según la reivindicación 19ª, caracterizado por el hecho de que el derivado insaturado de indometacina está presente en cantidad suficiente para que el contenido de motivos sustituidos por un resto de indometacina esté comprendido entre 10 y 100% en peso con relación al peso total de polímero.

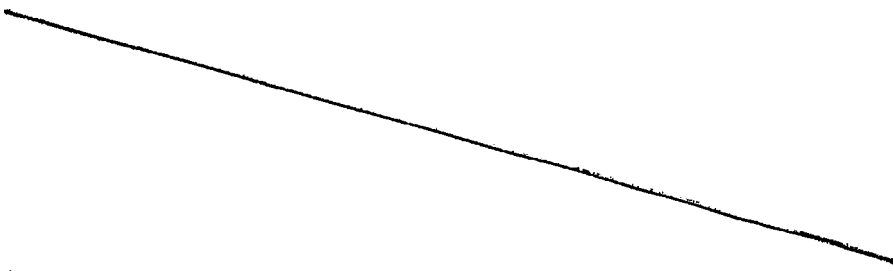
10 24ª.- Procedimiento según la reivindicación 19ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la indometacina con hidruro de sodio para formar la sal de sodio de la indometacina, que se hace reaccionar con cloroacetato de vinilo para formar $\left[\text{p-clorobenzoil} \right) \text{-1-metil-2-metoxi-5} \text{] indol-3,3-acetato de viniloxi-carbonilmetilo}$, que se copolimeriza con estearato de vinilo para obtener el copolímero correspondiente.

15

25ª.- Procedimiento de preparación de polímeros con actividad antiinflamatoria.

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

20



25

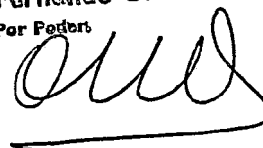
La presente Memoria consta de ciento dieciseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

- 3 NOV. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poderes



30.10.75
JGM/.