

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro  
co. de los que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.  
-5 ENE. 1979  
NUMER 471900 (10) A1  
FECHA DE PRESENTACION  
20 JUL. 1978

PATENTE DE INVENCION

<b>(30) PRIORIDADES:</b>		
<b>(31) NUMERO</b>	<b>(32) FECHA</b>	<b>(33) PAIS</b>
P 27 32 929.9	21 de julio de 1.977	Rep. Federal Alemana
<b>(47) FECHA DE PUBLICIDAD</b>	<b>(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL</b>	<b>(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA</b>
	C08G/A61K	
<b>(64) TITULO DE LA INVENCION</b> Procedimiento para preparar oxialquilenos polimeros		
<b>(71) SOLICITANTE (S)</b> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.		
<b>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</b> Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.		
<b>(72) INVENTOR (ES)</b> Dr. Gerd Steinert, Dr. Harald Horstmann, Dr. Rüdiger Sitt, Dr. Hans Peter Krause, Dr. Walter Puls.		
<b>(73) TITULAR (ES)</b>		
<b>(74) REPRESENTANTE</b> GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos poliéteres, útiles como medicamentos de influencia sobre el metabolismo, particularmente como agentes inhibidores de la absorción de lípidos.

5

Ya se ha dado a conocer la forma de preparar poliéteres. constituidos por agrupaciones de óxido de etileno y de óxido de propileno (véase la patente estadounidense N°2.674.619). También ya es conocido que los polioxialquilenos con pesos moleculares de aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 11.000 tienen propiedades tensioactivas y que además pueden emplearse también en preparados farmacéuticos. En la patente estadounidense N° 3.641.240 se reivindica y se describe el empleo como antitrombóticos de polioxialculenos de peso molecular entre aproximadamente 2.000 y 10.000 y de un contenido de óxido de etileno de 50 a 90 %. En esa patente se llama la atención expresamente sobre el hecho de que el polioxialquileno debe  
10  
15  
contener por lo menos un 50 % de óxido de etileno.

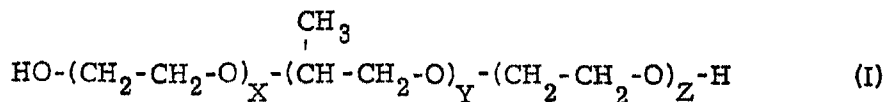
15

En la patente estadounidense N° 3.202.578 se describen polioxialquilenos que pueden emplearse como laxantes. En esa patente se menciona, además del efecto laxante, también un efecto  
20  
sobre el descenso de colesterol en la sangre. Según las indicaciones de esa patente, aquellos polioxialquilenos que tienen un peso molecular de 7.500 y que contienen un 80 % de óxido de etileno son particularmente apropiados como compuestos que disminuyen el colesterol en la sangre.

20

La presente invención se refiere a nuevos  
25  
poliéteres que presentan la estructura general

25



en la cual

X, Y y Z se eligen de tal modo que resulte un peso molecular de 3.000 a 5.000, la proporción de óxido de propileno sea de un 60 a 80 % y la proporción de óxido de etileno de un 20 a 40 %.

De particular interés son los poliéteres de estructura general (I), un peso molecular medio de 4.000, una proporción de óxido de propileno de un 70 % y una proporción de óxido de etileno de un 30 %.

La preparación de los poliéteres de estructura general (I) se realiza haciendo reaccionar el propilenglicol por poliadicción en presencia de un hidróxido alcalino, primeramente con óxido de propileno y luego con la cantidad correspondiente de óxido de etileno, neutralizando entonces el hidróxido alcalino con un ácido mineral acuoso y separando el poliéter deshidratado por filtración de la sal.

Los poliéteres según la invención tienen una distribución estrecha del peso molecular.

La caracterización y la determinación de la composición de los compuestos oxialquilénicos polímeros se realizan por medio de análisis, determinándose el peso molecular a partir del índice de hidróxilo. El contenido de óxido de etileno se determina

por medio del espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$ .

Sorprendentemente, los poliéteres de acuerdo con el invento presentan una acción muy fuerte en el tratamiento de los trastornos de los metabolismos de las grasas y los hidratos de carbono. Particularmente producen una disminución en los niveles elevados del colesterol del suero y de los tejidos y al mismo tiempo reducen la hipertrigliceridemia. Los compuestos según la invención son apropiados para el tratamiento de hiperlipoproteinemias, aterosclerosis, adiposidad y para el tratamiento de los trastornos del metabolismo provocadas por ellas.

Resulta notablemente sorprendente el hecho de que los poliéteres según la invención de la presente solicitud tengan una acción hipolipidémica tan marcada justamente en el intervalo de pesos moleculares de 3 a 5000, particularmente de 4000, y con esa proporción especial de óxido de propileno a óxido de etileno.

Como los compuestos según la invención, aparte de su acción intensa, son muy bien tolerados, representan un enriquecimiento de la farmacia.

A la presente invención pertenecen tanto los preparados farmacéuticos que, además de los excipientes inertes, atóxicos y apropiados desde el punto de vista farmacéutico contienen uno o varios compuestos de la fórmula arriba indicada o que constan de uno o varios compuestos de la fórmula arriba indicada, como los procedimientos para producir estos preparados.

Al presente invento pertenecen también

los preparados farmacéuticos presentados en unidades dosificables. Esto significa que los preparados se presentan en forma de unidades, por ejemplo pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades dosificadas pueden contener por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 dosis individual o la mitad o la tercera o cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferiblemente la cantidad de sustancia activa que es administrada en una aplicación y que corresponde comúnmente a la dosis diaria, a la mitad o a la tercera o cuarta parte de la dosis diaria.

Se entiende por excipientes inertes, atóxicos y apropiados desde el punto de vista farmacéutico, los diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, las cargas y los agentes auxiliares de formulación de toda clase.

Como preparados farmacéuticos apropiados pueden mencionarse las pastillas, las grageas, las cápsulas, las píldoras, los granulados, los supositorios, las soluciones, las suspensiones y emulsiones, y las pastas.

Las pastillas, las grageas, las cápsulas, las píldoras y los granulados pueden contener, además de la o las sustancias activas, vehículos usuales, tales como (a) cargas y diluyentes, por ejemplo: almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico; (b) aglutinantes, por ejemplo: carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, polivinilpirrolidona; (c) higroscopizantes, por ejemplo glicerina; (d) disgregantes, por ejemplo: agar-agar, carbonato de calcio,

bicarbonato de sodio; (e) retardadores de la disolución, por ejemplo parafina, y (f) aceledadores de la resorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario; (g) humectantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo; (h) absorbentes, por ejemplo, caolín y bentonita, e (i) lubricantes, por ejemplo talco, estearatos de calcio y magnesio y polietilenglicoles sólidos, o mezclas de las sustancias citadas desde (a) hasta (i).

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden estar provistas de los revestimientos y envolturas usuales que pueden contener agentes opacantes, o bien estar compuestos de tal modo que liberen la o las sustancias activas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del tracto intestinal, eventualmente en forma retardada, en cuyo caso pueden emplearse como excipientes, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

La o las sustancias activas pueden presentarse también en forma microencapsulada, eventualmente con uno o varios de los vehículos arriba indicados.

Los supositorios pueden contener, además de o las sustancias activas, excipientes solubles o insolubles en agua, por ejemplo polietilenglicoles; grasas, por ejemplo manteca de cacao, y ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo de un alcohol  $C_{14}$  con un ácido graso  $C_{16}$ ) o mezclas de estas sustancias.

Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la o las sustancias activas, los vehículos usuales, tales como disolventes, solubilizadores y emulgentes, por ejemplo: agua,

alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1, 3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, particularmente aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, 5 aceite de ricino y aceite de sésamo; glicerina, formal de glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres del sorbitán con ácidos grasos o mezclas de estas sustancias.

Para la aplicación parenteral, las soluciones y emulsiones pueden presentarse también en forma estéril e isotónica con la sangre. 10

Las suspensiones pueden contener, además de la o las sustancias activas, los vehículos usuales, por ejemplo: agua, alcohol etílico, propilenglicol; agentes de suspensión, por ejemplo: alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbita y sorbitán polioxietilenados, celulosa microcristalina, hidróxido de aluminio metano, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias. 15

Las mencionadas formas de formulación también pueden contener colorantes, conservadores, así como aditivos mejoradores del olor y del sabor, por ejemplo aceite de menta y aceite de eucalipto, y agentes edulcorantes, por ejemplo sacarina. 20

Los compuestos con acción terapéutica deben estar presentes en los preparados farmacéuticos arriba citados en concentraciones de aproximadamente 0,1 a 99,5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Los preparados farmacéuticos arriba 25

citados pueden contener, además de los compuestos de la fórmula arriba indicada, también otras sustancias con acción farmacéutica.

La producción de los preparados farmacéuticos arriba citados se realiza en la forma usual y según métodos conocidos, por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con el o los vehículos.

A la presente invención pertenece también el empleo de los compuestos de la fórmula arriba indicada, así como el empleo de los preparados farmacéuticos que contienen uno o varios compuestos de la fórmula arriba indicada, en la medicina humana y veterinaria, para prevenir las enfermedades arriba indicadas y para mitigar y/o curar las mismas.

Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos pueden ser administradas por vía oral, parental, intraperitoneal y/o rectal, de preferencia por vía oral.

Por lo general ha resultado conveniente, tanto en la medicina humana como en la medicina veterinaria, aplicar la o las sustancias activas en cantidades de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500, preferiblemente de 0,5 a 200 mg/kg de peso del cuerpo cada 24 horas, repartidas en 1 a 6 dosis administradas antes y/o durante o/y después de las comidas. Cada dosis contiene la o las sustancias activas preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso del cuerpo. Sin embargo, puede ser necesario apartarse de las mencionadas dosificaciones de acuerdo con la clase y el peso corporal del sujeto a tratar, el tipo y la

gravedad de la enfermedad, el tipo de preparado y la forma de aplicación del medicamento, así como de los intervalos a que se hacen las administraciones. Así, en ciertos casos puede ser suficiente aplicar una cantidad de sustancia activa menor que la arriba indicada, mientras  
5 que en otros debe excederse esa cantidad.

La determinación de la dosificación óptima y del tipo de aplicación de las sustancias activas necesarios en cada caso, puede ser hecha fácilmente por cualquier profesional en base a sus conocimientos de la materia.

#### 10 Ejemplo 1

En un balón de vidrio de 10 litros, con baño calentador, agitador, refrigerante, de reflujo e instalación dosificadora de epóxido bajo nitrógeno, se colocan 93,5 g de propilenglicol y 62 g de lejía de potasa cáustica al 50 %. Se deshidrata por destilación  
15 aceotrópica o en vacío. Luego a 100-120° C se poliadicionan primeramente 4707 g de óxido de propileno y subsiguientemente 1200 g de óxido de etileno. El hidróxido de potasio se neutraliza agregando ácido sulfúrico diluido. Después de deshidratar el poliéter y eliminar los componentes fácilmente volátiles por destilación, el sulfato de potasio formado  
20 se separa por filtración. El peso molecular del poliéter asciende a 4000 calculado a partir del índice de hidroxilo y el producto contiene un 20,0 % en peso de óxido de etileno.

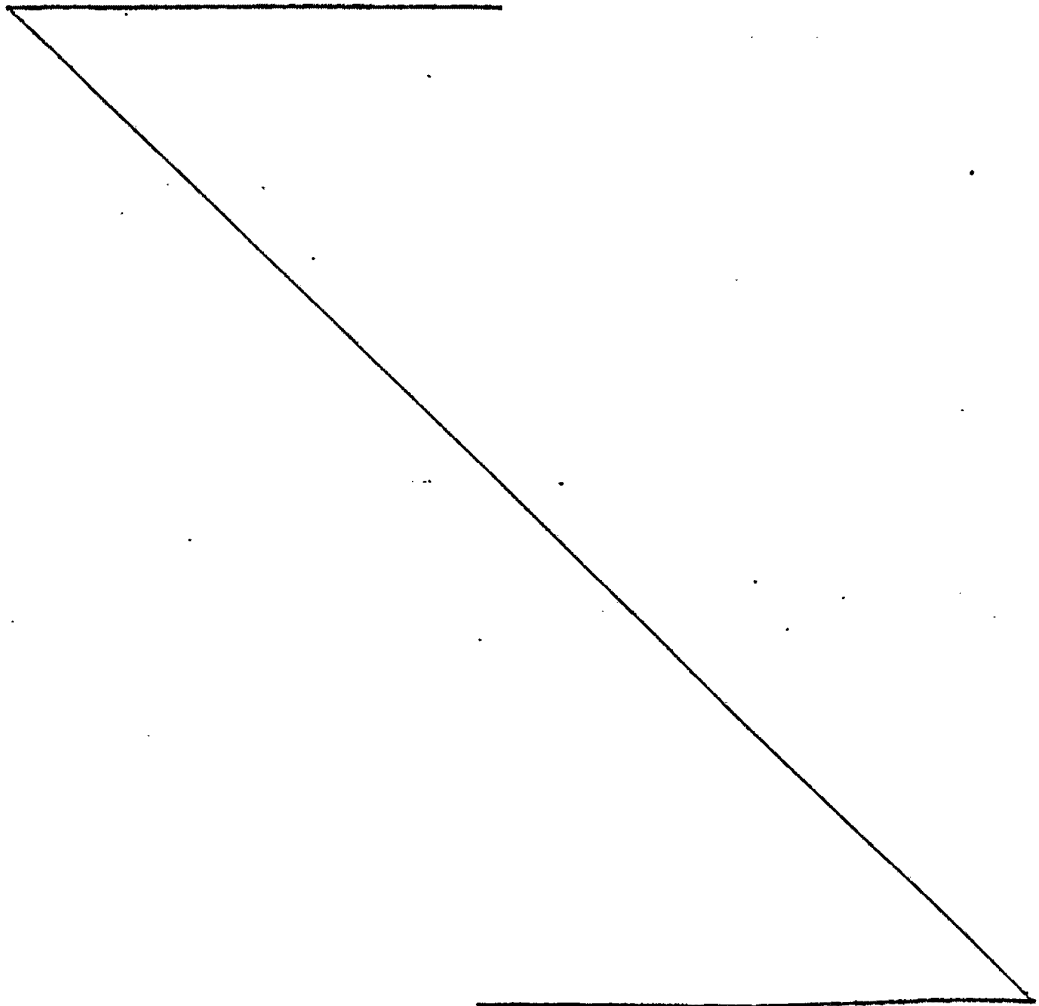
#### Ejemplo 2

Por poliadición según el procedimiento  
25 descrito en el Ejemplo 1 de 4134,5 g ( o bien 3506,5 g) de óxido de

propileno y de 1800,0 g (o bien 2400,0 g) de óxido de etileno a 93,5 g de propilenglicol en presencia de 62,0 g de lejía de potasa caústica al 50 %, se obtiene un poliéter con un 30 % (o bien un 40 %) en peso de óxido de etileno y un peso molecular de 4000.

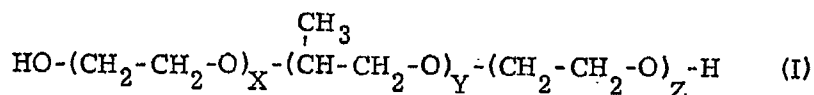
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar oxialqui-  
lenos polímeros, de estructura general:



5 en la cual X, Y y Z se eligen de tal modo que resulte un peso  
molecular de 3.000 a 5.000, la proporción de óxido de propileno  
sea de un 60 a 80 % y la proporción de óxido de etileno de un  
20 a 40 %; caracterizado porque se hace reaccionar propilengli-  
10 col, en presencia de un hidróxido alcalino, primeramente con  
óxido de propileno y luego con una cantidad correspondiente de  
óxido de etileno, eliminándose el hidróxido alcalino, una vez  
neutralizado con un ácido mineral, por filtración de la sal.

2.- Procedimiento para preparar oxialquilo-  
15 nos polímeros, tal y como queda sustancialmente descrito en la  
presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 20 III 1978

20 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.  
J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmados J. Suarez Diaz