

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 782284 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 782284

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C08G

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.07.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.07.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 22.01.1979

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.07.1977 DE 2732929

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Steinert, Gerd, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Horstmann, Harald, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Sitt, Rüdiger, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Krause, Hans Peter, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Puls, Walter, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Polyeettereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lipidi-imeytymisen estoaineina

Polyetrar, förfaranden för framställning av dem samt användning av dem som lipidabsorptionshämmande medel

Bayer Aktiengesellschaft; Leverkusen, Länsi-Saksa

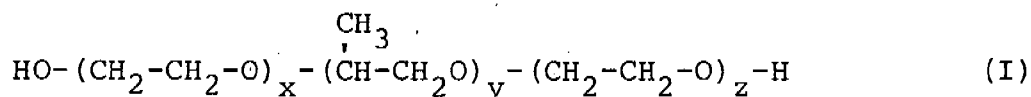
Polyeettereitä, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lipidi-imeytymisen estoaineina - Polyetrar, förfaranden för framställning av dem samt användande av dem som lipidabsorptionshämmande medel

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee uusia polyeettereitä, useita menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö aineenvaihduntaan vaikuttavina lääkkeinä, erityisesti lipidi-imeytymisen estoaineina.

Nykyään valmistetaan jo etyleenioksidi- ja propyleenioksidi-ryhmistä muodostuvia polyeettereitä (vrt. US-patentti 2 674 619). Samoin tiedetään, että polyoksisalkyleeneillä, joiden molekyylipaino on noin 1000 - noin 11 000, on pinta-aktiivisia ominaisuuksia ja lisäksi niitä voidaan käyttää farmaseuttisissa valmisteissa. US-patenttijulkaisussa 3 641 240 on polyoksisalkyleenien käytölle, joiden molekyylipaino on noin 2000 - 10 000 ja etyleenioksidipitoisuus 50-90 %, vaadittu patenttia ja kuvattu veritukosten vastaisina aineina. Tässä patenttijulkaisussa viitataan nimenomaan siihen, että käytettävän polyoksisalkyleenin on sisällettävä vähintään 50 % etyleenioksidia.

US-patentissa 3 202 578 kuvataan polyoksialkyleenejä, joita voidaan käyttää ulostusaineina. Tässä patenttijulkaisussa mainitaan ulostavan vaikutuksen lisäksi myös kolesterolin vähentämisvaikutus veressä. Tämän patenttijulkaisun toteutusten mukaan kolesterolia vähentävinä aineina ovat erityisen sopivia polyoksialkyleenit, joiden molekyylipaino on 7500 ja jotka sisältävät 80 % etyleenioksidia.

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee yleistä rakennetta



jossa X, Y ja Z on valittu siten, että molekyylipainoksi tulee 3000-5000 ja propyleenioksidipitoisuus on 60-80 % ja etyleenioksidipitoisuus 20-40 %.

Erityisen mielenkiintoisia ovat yleistä rakennetta (I) olevat polyeetterit, joiden keskimääräinen molekyylipaino on 4000, propyleenioksidipitoisuus 70 % ja etyleenioksidipitoisuus 30 %.

Yleistä rakennetta (I) olevien keksinnönmukaisten polyeetterien valmistus tapahtuu siten, että annetaan propyleeniglykolin reagoida polyadditoimalla alkalihydroksidin läsnäollessa ensin propyleenioksidin ja sitten vastaavan etyleenioksidimäärän kanssa, neutraloidaan alkalihydroksidi vesipitoisella mineraalilihapolla ja polyeetterin vedenpoiston jälkeen eristetään suolasuodattamalla.

Keksinnönmukaisilla polyeettereillä on kapea molekyylipainojakautuma.

Polymeeristen oksialkyleeniyhdisteiden tunnistaminen ja koostumuksen määrittäminen tapahtuu analyttisesti määrittämällä molekyylipaino hydroksyylliluvusta. Etyleenioksidipitoisuus määritetään ¹H-NMR-spektristä.

Keksinnönmukaisilla polyeettereillä on yllättäen hyvin voimakkaita vaikutuksia hoidettaessa rasva- ja hiilihydraattiaineenvaihduntahäiriöitä. Erityisesti ne vähentävät kohonnutta kolesterolia seerumissa ja kudoksissa ja samalla ne alentavat hypertriglyceridemiaa. Keksinnönmukaiset yhdisteet sopivat hyperlipoproteinemioiden, ateroskleroosin ja liikalihavuuden hoitoon sekä näiden aiheuttamien aineenvaihduntahäiriöiden hoitoon.

On selvästikin yllättävää, että käsiteltävänä olevan patenttihakemuksen keksinnönmukaisilla polyeettereillä on laskettuna tällä

molekyyliapainoalueella 3-5000, erityisesti 4000 ja propyleenioksidin ja etyleenioksidin erityissuhteessa niin selvä rasvaverisyttä vähentävä vaikutus. Koska keksinnönmukaiset yhdisteet tämän voimakkaan vaikutuksen ohella ovat samalla erittäin hyvin siedettävissä ne laajentavat farmasiaa.

Käsiteltävänä olevaan keksintöön kuuluu farmaseuttisia valmisteita, jotka myrkyttömien, reagoimattomien farmaseuttisesti sopivien kantajien ohella sisältävät yhtä tai useampaa yllä olevan kaavan mukaista yhdistettä sekä menetelmiä näiden valmisteiden valmistamiseksi.

Käsiteltävänä olevaan keksintöön kuuluu myös annosteluyksiköiden muodossa olevia farmaseuttisia valmisteita. Tämä tarkoittaa sitä, että valmisteet ovat yksittäisosien, esim. tablettien, rakeiden, kapselien, pillereiden, peräpuikkojen ja ampullien muodossa, joiden tehoainepitoisuus vastaa yksittäisannoksen murto-osaa tai moninkertaista määrää. Annosteluyksiköt voivat sisältää esim. 1, 2, 3 tai 4 yksittäisannosta tai 1/2, 1/3 tai 1/4 yksittäisannosta. Mieluiten yksittäisannos sisältää tehoainemäärän, joka annetaan kerralla ja joka tavallisesti vastaa kokonaista, puolta, kolmasosaa tai neljäsosaa päiväannosta.

Myrkyttömillä, reagoimattomilla farmaseuttisesti sopivilla kantajilla tarkoitetaan kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä mitä erilaisimpia laimentimia, täyteaineita ja formuloimisapuaaineita.

Suosittelavina farmaseuttisina valmisteina mainittakoon tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, raemassat, peräpuikot, liuokset, suspensiot, emulsiot ja tahnat.

Tabletit, rakeet, kapselit, pillerit ja raemassat voivat tehoaineen tai tehoaineiden ohella sisältää tavanomaisia kantajia voivat tehoaineen tai tehoaineiden ohella sisältää tavanomaisia kantajia kuten

- a) täyte- ja jatkeaineita, esim. tärkkelyksiä, maitosokeria, ruokosokeria, glukoosia, manniittia ja piihappoa,
- b) sideaineita, esim. karboksimeetyyliselluloosaa, alginaatteja, gelatiinia ja polyvinyylipyrrolidonia,
- c) kosteuden pysytysainetta, esim. glyseriiniä,
- d) hajotusaineita, esim. agaria, kalsiumkarbonaattia ja natriumbikarbonaattia,
- e) liukenemisen hidastusaineita, esim. parafiinia,

f) imeytymisen nopeuttamisaineita, esim. kvaternaarisia ammoniumyhdisteitä,

g) kostutusaineita, esim. setyylialkoholia ja glyseriinimonostearaattia,

h) adsorptioaineita, esim. kaoliinia ja bentoniittia ja

i) liukuaineita, esim. talkki-, kalsium- ja magnesiumstearaattia ja kiinteitä polyetyleeniglykoleja tai kohtien a)-i) aineiden seoksia.

Tabletit, rakeet, kapselit, pillerit ja raemassat voidaan varustaa tavanomaisilla, mahdollisesti läpinäkymättömäksi tekeviä aineita sisältävillä päällysteillä ja kuorilla ja niiden koostumus voi myös olla sellainen, että tehoaine tai tehoaineet vapautuu niistä vain tai mieluiten suoliston määrättyssä osassa ja mahdollisesti hitaasti, jolloin upotusmassana voidaan käyttää esim. polymeereja ja vahoja.

Mahdollisesti voi tehoaine tai tehoaineet olla yhden tai useamman yllä mainitun kantajan kanssa myös mikrokapseloidussa muodossa.

Peräpuikot voivat tehoaineen tai tehoaineiden ohella sisältää tavanomaisia vesiliukoisia tai veteen liukenemattomia kantajia, esim. polyetyleeniglykoleja, rasvoja, esim. kaakaorasvaa ja korkeampia estereitä (esim. C_{14} -alkoholista ja C_{16} -rasvahaposta muodostunutta) tai näiden aineiden seoksia.

Liuokset ja emulsiot voivat tehoaineen tai tehoaineiden ohella sisältää tavanomaisia kantajia kuten liuottimia, liukenemistä edistäviä aineita ja emulgaattoreita, esim. vettä, etyylialkoholia, isopropyylialkoholia, etyylikarbonaattia, etyyliasetaattia, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, propyleeniglykolia, 1,3-butyleeniglykolia, dimetyyliformamidia, öljyjä, erityisesti puuvillasiemenöljyä, maapähkinäöljyä, maissinalkioöljyä, oliiviöljyä, risiiniöljyä ja seesamöljyä, glyseriiniä, glyseriiniformaalia, tetrahydrofurfuryylialkoholia, polyetyleeniglykoleja ja sorbitaanin rasvahappoestereitä tai näiden aineiden seoksia.

Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön voivat liuokset ja emulsiot myös olla steriilissä ja veri-isotonisessa muodossa.

Suspensiot voivat tehoaineen tai tehoaineiden ohella sisältää tavanomaisia kantajia kuten nestemäisiä laimentimia, esim. vet-

tä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, suspendoimisaineita, esim. etoksiloituja isostearyylialkoholeja, polyoksietyleenisorbiitti- ja sorbitaaniestereitä, mikrokiteistä selluloosaa, alumiinimetaanihydroksidia, bentoniittia, agaria ja traganttia tai näiden aineiden seoksia.

Mainitut formuloimismuodot voivat myös sisältää väriaineita, säilöntäaineita sekä hajua ja makua parantavia lisäaineita, esim. piparminttuöljyä ja eukalyptusöljyä ja makeutusaineita, esim. sakkariinia.

Hoidollisesti tehokkaiden yhdisteiden on yllä mainituissa farmaseuttisissa valmisteissa oltava noin 0,1-99,5, mieluiten noin 0,5-95 paino-% kokonaisseoksesta.

Yllä mainitut farmaseuttiset valmisteet voivat edellä mainitun kaavan yhdisteiden lisäksi sisältää myös muita farmaseuttisia tehoaineita.

Yllä mainittujen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnetuin menetelmin esim. sekoittamalla tehoainetta tai tehoaineita ja kantajaa tai kantajia.

Käsiteltävänä olevaan keksintöön kuuluu myös yllä esitetyn kaavan yhdisteiden käyttö sekä yllä mainitun kaavan yhtä tai useampaa yhdistettä sisältävien farmaseuttisten valmisteiden käyttö ihmis- ja eläinlääkinnässä yllä mainittujen sairauksien estämiseksi, lievittämiseksi ja/tai parantamiseksi.

Tehoaineita tai farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa suun kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuolitse, vatsaonteloon ja/tai peräsuoleen, mieluiten suun kautta.

Yleensä on sekä ihmis- että myös eläinlääkinnässä osoittautunut eduksi antaa tehoainetta tai tehoaineita noin 0,05 - noin 500, mieluiten 0,5 - 200 mg/kg kehonpainoa/24 tuntia jaettuna 1-6 annokseksi ennen ruokailua ja/tai sen aikana ja/tai sen jälkeen. Mieluiten yksittäisannos sisältää tehoainetta tai tehoaineita mieluiten noin 0,1 - noin 100 mg/kg kehonpainoa. Saattaa kuitenkin olla tarpeen poiketa mainitusta annostelusta hoidettavan kohteen laadusta ja kehonpainosta, sairauden laadusta ja vaikeusasteesta, valmisteen laadusta, lääkkeen annosta sekä annon ajankohdasta tai tiheydestä riippuen. Niinpä saattaa joissakin tapauksissa tehoaineen yllä mainittua pienempi määrä olla riittävä kun taas joissakin tapauksissa

on ylitettävä yllä mainittu tehoainemäärä. Ammattinsa tuntevan ammattimiehen on helppo määrittää tehoaineiden kulloinkin tarvittava optimiannostelu ja antotapa.

Esimerkki 1

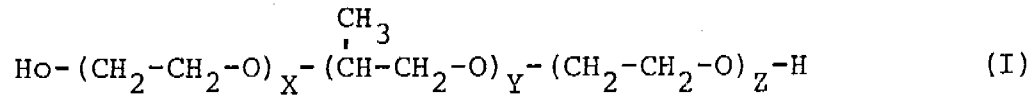
Kuumennushauteella, sekoittimella, palautusjäähdyttimellä ja typpisuojaossa olevalla epoksidin annostelulaitteella varustettuun 10 l lasikolviin lisättiin 93,5 g propyleeniglykolia ja 62 g 50 %:sta kaliumhydroksidiliuosta. Vesi poistettiin tislamalla atseotrooppisesti tai vakuuissa. Sitten polyadditoitiin 100° - 120°C:ssa ensin 4707 g propyleenioksidia ja sitten 1200 g etyleenioksidia. Kaliumhydroksidi neutraloitiin lisäämällä laimeata rikkihappoa. Polyeetterin vedenpoiston ja helposti haihtuvien aineosien tislamalla poiston jälkeen muodostunut kaliumsulfaatti poistettiin suodattamalla. Polyeetterin hydroksyylliluvusta laskettu molekyyli-paino oli 4000 ja tuote sisälsi 20,0 paino-% etyleenioksidia.

Esimerkki 2

Polyadditoimalla 4134 g (tai 3506,5 g) propyleenioksidia ja 1800,0 g (tai 2400,0 g) etyleenioksidia 93,5 g:aan propyleeniglykolia 62,0 g:n läsnäollessa 50 %:sta kaliumhydroksidiliuosta saatiin esimerkissä 1 kuvatun menetelmän mukaan polyeetteri, joka sisälsi 30 (tai 40) paino-% etyleenioksidia ja jonka molekyyli-paino oli 4000.

Patenttivaatimukset:

1. Yleistä kaavaa:



olevia polymeerisiä oksialkyleenejä, joiden kaavassa X, Y ja Z on valittu siten, että molekyylipainoksi tulee 3000-5000 ja propyleenioksidipitoisuus on 60-80 % ja etyleenioksidipitoisuus 20-40 %.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia polymeerisiä polyalkyleenejä, t u n n e t t u siitä, että X, Y ja Z on valittu siten, että molekyylipainoksi tulee 4000.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia polymeerisiä polyalkyleenejä, t u n n e t t u siitä, että propyleenioksidipitoisuus on 70 % ja etyleenioksidipitoisuus 30 %.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia polymeerisiä polyalkyleenejä, t u n n e t t u siitä, että molekyylipaino on 4000, propyleenioksidipitoisuus 70 % ja etyleenioksidipitoisuus 30 %.

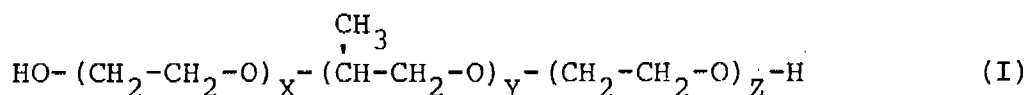
5. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisten polymeeristen oksialkyleenien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan propyleeniglykolin alkalihydroksidin läsnäollessa ensin reagoida propyleenioksidin ja sitten vastaavan etyleenioksidimäärän kanssa ja poistetaan alkalihydroksidi mineraalilihapolla neutraloinnin jälkeen suolasuodattamalla.

6. Rasvaverisyyttä vähentäviä lääkkeitä, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista polymeeristä oksietyleeniä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen polymeerisen oksietyleenin käyttö rasva- ja hiilihydraattiaineenvaihduntahäiriöiden hoitamiseksi.

Patentkrav:

1. Polymera oxialkylener med den allmänna strukturen:



vari X, Y och Z valts så, att en molekylvikt av 3000-5000 uppnås, propylenoxidandelen uppgår till 60-80 % och etylenoxidandelen till 20-40 %.

2. Polymera polyalkylener enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d e därav, att X, Y och Z valts så, att en molekylvikt av 4000 uppnås.

3. Polymera oxialkylener enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d e därav, att propylenoxidandelen uppgår till 70 % och etylenoxidandelen till 30 %.

4. Polymera oxialkylener enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d e därav, att de har en molekylvikt av 4000, en propylenoxidandel av 70 % och en etylenoxidandel av 30 %.

5. Förfarande för framställning av polymera oxialkylener enligt formel (I) i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter propylenglykol i närvaro av en alkalihydroxid först med propylenoxid och därefter med en motsvarande mängd etylenoxid och att alkalihydroxiden efter neutralisation med mineralsyra avlägsnas genom saltfiltrering.

6. Läkemedel med hypolipidemisk verkan, k ä n n e t e c k - n a t därav, att det innehåller en polymer oxietylen enligt patentkravet 1.

7. Användning av polymer oxietylen enligt patentkravet 1 för behandling av fett- och kolhydratomsättningsstörningar.