



SE/-

702170

MEMORIA DESCRIPTIVA

para una patente de invencion por veinte años en España, por: "Procedimiento para la obtención de ácidos queratinicos plurimetálicos y de sus sales alcalinas y terreoalcalinas", a favor de la firma SCHE-RING A.G., residente en Berlin N 65 (Alemania) Müllerstr. 170/172.-

.....

El presente procedimiento se refiere a la obtención de combinaciones plurimetálicas, quimio-terapéuticamente activas de productos de desintegracion de la queratina que contienen grupos sulfhidri-
lo o disulfurilo, empleándose como metales el estaño y los metales
5 pesados del grupo I, del sistema periódico - cobre, plata y oro -,
y precisamente en diversas combinaciones de dos o varios de los meta-
les indicados.

La obtención de combinaciones de metales pesados de productos
de desintegracion de la queratina es ya conocida. Así entre otros se
10 han descrito en las patentes alemanas 578.828 y 588.710 las combina-
ciones queratinicas del plomo, mercurio, plata, oro, cobre, bismuto,
arsénico y antimonio. En todos los procedimientos hasta ahora dados
a conocer para la obtención de combinaciones metálicas de los produc-
tos de desintegracion de la queratina se trata siempre de combinacio-
15 nes que siempre contienen solo uno de los metales mencionados.

Ahora bien, se ha descubierto que introduciendo dos o varios
metales pesados, y precisamente el estaño, cobre, plata y oro, y es-
pecialmente el estaño u el cobre y al estaño y el oro, y tambien el
estaño, cobre y oro, o plata, o tambien oro, plata o cobre, en la mo-
20 lécula del producto de desintegracion de la queratina se obtienen



102179

combinaciones que bajo el punto de vista terapéutico presentan ventajas considerables frente a las combinaciones conocidas monometálicas de la queratina. Por ejemplo, mientras que un queratinato de cobre o de estaño solos no cura la infección recurrente de la rata, con el queratinato de cobre y estaño la curación resulta fácil. Un queratinato de oro conteniendo 4,3% de éste, tiene en la infección recurrente de la rata el índice químio-terapéutico de 1: 20 y en contraposición a éste un queratinato de estaño y oro conteniendo 3,2 % de oro y 5,2% de estaño tiene el índice de 1:50. Un queratinato de cobre, estaño y oro, conteniendo 3% de oro, 3,1% de estaño y 3,6% de cobre posee una acción muy específica sobre la sífilis del conejo, de suerte que en ese caso por la combinación del oro con el estaño y el cobre, al introducirse en el producto de desintegración de la queratina, se puede lograr un ahorro muy considerable de oro sin rebajar el efecto.

Los productos de desintegración de la queratina se obtienen del modo conocido. Así se han comprobado como muy convenientes los productos de desintegración al modo de albumosas obtenidos por hidrólisis ácida de queratinas, con reducción inmediata o simultánea, o sea los llamados ácidos queratinicos,

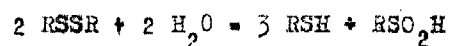
La introducción del estaño, cobre, plata y oro en el producto de desintegración de la queratina se efectúa del modo conocido por actuación de combinaciones adecuadas de estos metales sobre los productos de desintegración. En el presente método de preparación de los queratinatos plurimetálicos pueden los indicados metales introducirse en orden diverso en la molécula del producto de desintegración de la queratina.

Como hasta ahora no se han preparado en absoluto ni queratinatos plurimetálicos ni los de la clase indicada, no se podía prever si sería posible en absoluto realizar la introducción de varios metales en la molécula del producto de desintegración de la queratina, sin que tuviese lugar una actuación recíproca inconveniente de las combinaciones metálicas entre sí. Así por ejemplo, la separación del



oro metálico al actuar el cloruro estannoso sobre el queratinato de oro podría hacer imposible la obtención de queratinatos de estaño y oro.

Los indicados metales pesados están unidos en los presentes queratinatos plurimetálicos de modo complejo al azufre y no como iones a los grupos carboxilo existentes en el producto de desintegración de la queratina. Consiguientemente los productos obtenidos, se encuentran en la zona débilmente ácida como queratinatos plurimetálicos insolubles en agua; en la zona algo más fuertemente ácida, por efecto de la fijación del ácido correspondiente a los grupos amino existentes en el producto de desintegración de la queratina, como sales ácidas solubles en agua, y en la zona alcalina, por efecto de la saturación de los grupos carboxilos con el álcali o el terrecalcalino, como sales alcalinas o terrecalcalinas de los correspondientes queratinatos plurimetálicos, solubles en agua. La fijación de los cuatro metales pesados indicados se realiza por sustitución del átomo de hidrógeno del grupo sulfhidrilo del producto reducido de desintegración de la queratina. Por consiguiente para la obtención de queratinatos plurimetálicos, los productos reducidos de desintegración de la queratina, los llamados "ácidos sulfhidril-queratínicos" (RSH) se presentan mejor que los productos no reducidos de desintegración de la queratina. Como estos últimos sin embargo, que se han de señalar como combinaciones de disulfurilo (RSSR) en presencia de las combinaciones metálicas que se emplean preferentemente para la transformación, por ejemplo el cloruro o yoduro aurico y auroso, el bromuro bromhídrico de oro, el cloruro estannoso, el cloruro cuproso, el nitrato de plata y similares, se hidrolizan en los ácidos sulfhidril queratínicos según la ecuación



(veáse también Lavine, Journ. Biol. Chem., Vol. 117 (1937) p. 309), también en el caso de la reacción de las combinaciones metálicas con productos de desintegración de la queratina no reducidos de antemano



se obtienen en conformidad con la anterior ecuación, combinaciones piurimetálicas de los ácidos sulfhidrilqueratinicos, pero con peor rendimiento que cuando se parte de los productos de desintegración de la queratina previamente reducidos.

5 EJEMPLO 1:

300 g de pelo, se hidrolizan con 1200 cm³ de ácido clorhídrico al 20% calentándolos en un baño maria de 95° durante una hora, a continuación se agregan 30 g de hojas de estaño y se sigue calentando durante media hora en el baño de 95° con agitación. Después de enfriar a 20° se neutraliza el hidrolizado ácido con la cantidad necesaria de amoníaco al 25% para tener un pH = 3,6. Después se separa por aspiración de las porciones sólidas y éstas se lavan nuevamente con agua.

10 Todo el filtrado se agita luego durante media hora con 4 g de cloruro cuproso finisimamente pulverizado. Después de volver a filtrar, se introduce agitando en 5 veces su volumen de alcohol el líquido de la reacción, se separa por aspiración el queratinato de estaño y cobre precipitado, se lava con alcohol y éter y se seca al vacío.

15 Se obtiene un producto sólido que contiene 14,1% de estaño y 3,1% de cobre.

20 El queratinato de estaño y cobre insoluble en agua puede fácilmente convertirse en sus sales solubles en agua, mediante hidróxidos alcalinos o terreoalcalinos o carbonatos de los mismos - incluso los del magnesio -.

EJEMPLO 2:

25 300 g de pelo o lana se hidrolizan como en el ejemplo 1 y como allí se reduce el hidrolizado con estaño en el ácido sulfhidril-queratinico. Después de neutralizar el ácido clorhídrico en exceso del hidrolizado con amoníaco, el estaño se separa por introducción de ácido sulfhídrico como sulfuro estánnico y este último se separa del hidrolizado por aspiración. A continuación se expulsa totalmente el ácido sulfhídrico todavía disuelto en el filtrado introduciendo hidrógeno o nitrógeno y la disolución todavía débilmente ácida así obtenida

30



12179
del ácido sulfhidril-queratínico se hace reaccionar sucesivamente con una sal de estaño y luego con otra de cobre, como sigue:

5 La disolución del ácido sulfhidrilqueratínico se agita durante una hora con 21 g de cloruro estannoso y luego durante el mismo tiempo con 2,7 g de cloruro cuproso. Luego agregando lejía diluida de sosa caústica, se pone pH del líquido de la reacción a 8,0 y este último se filtra. El filtrado se introduce agitando en diez veces su volumen de alcohol con lo que se obtiene un precipitado algo resinoso, el cual sin embargo se torna granular agitándolo con alcohol de refresco. Después de aspirar y lavar con alcohol y éter y secar al vacío, se obtiene la sal sódica del queratinato de estaño y cobre, que contiene 8% de estaño y 1,6% de cobre.

10 EJEMPLO 3:

Se procede como en el ejemplo 2 y la disolución de ácido sulfhidril-queratínico obtenida según él, se hace reaccionar por orden con una combinación de oro y con una sal de estaño, como sigue:

15 A la disolución del ácido sulfhidrilqueratínico se incorporan a gotas y agitando 70 cm³ de una disolución acuosa al 10% de cloruro de oro clorhídrico. A continuación se agregan 12 g de cloruro de estannoso, se agita durante una hora, inmediatamente con lejía diluida de sosa caústica el pH del líquido de reacción se pone a 8,0 y luego se filtra. El filtrado se introduce agitando en 8 veces su volumen de alcohol y después de algunas horas se decanta el líquido del precipitado resinoso. Este último se disuelve en 400 cm³ de agua, la disolución se pone a un pH = 8,4 con lejía diluida de sosa caústica y se filtra. Introduciendo el filtrado en 10 veces su volumen de alcohol y agitando, se obtiene un precipitado que después de decantar el alcohol y agitar con alcohol de refresco se torna granular. El producto sólido se separa por aspiración, se lava con alcohol y éter y luego se seca al vacío. La sal sódica así obtenida del ácido oro-estaño-queratínico contiene 3,2% de oro y 5,2% de estaño.

20
25
30



2179
EJEMPLO 4:

Se procede como en el ejemplo 2 y la disolución del ácido sulfhidrilqueratínico obtenida de 300 g de pelo se hace reaccionar por orden con 71 cm³ de disolución acuosa al 10% de cloruro aúrico clorhídrico, 6 g de cloruro estannoso y 5 g de cloruro cuproso en la forma ya descrita y el líquido de la reacción así obtenido se sigue tratando del modo indicado en el ejemplo 3. La sal sódica así obtenida del queratinato de oro, estaño y cobre tiene un contenido de oro de 3%, de estaño de 3,1% y de cobre 3,6%.

10 EJEMPLO 5:

100 g de un producto de desintegración de la queratina obtenida por hidrólisis de una queratina (pelos, lana, cuerno y similar) con ácido sulfúrico al 30% al baño maría hasta disolución, vialisis del hidrolizado y concentración por evaporación del dializado obtenido hasta sequedad, se disuelven en un litro de agua y a esta disolución se agregan a gotas y agitando 135 cm³ de una disolución acuosa al 10% de cloruro aúrico clorhídrico y después 100 cm³ de una disolución acuosa al 5% de nitrato de plata. El líquido de reacción así obtenido se trata con hidróxido cálcico hasta reacción debilmente alcalina y después de filtrar, se introduce agitando en ocho veces su volumen de alcohol, con lo que se precipita la sal cálcica del ácido oro-plata-queratínico. El producto sólido se separa por aspiración, se lava con alcohol y éter y se seca al vacío. Entonces contiene próximamente 8% de oro y 4% de plata.

25 EJEMPLO 6:

Se procede como en el ejemplo 2, y la disolución del ácido sulfhidrilqueratínico obtenida de 300 g de pelo se hace reaccionar por orden con 180 cm³ de una disolución acuosa al 10% de cloruro aúrico clorhídrico, luego con 2 g de cloruro cuproso y finalmente con 85 cm³ de una disolución acuosa al 5% de nitrato de plata y el líquido de reacción así obtenido, se sigue tratando según el ejemplo 3. La sal sódica aquí obtenida del ácido oro-cobre-plata-queratínico con-



tiene 7,8% de oro, 1,5% de cobre y 3,7% de plata.

N O T A

La presente patente de invencion comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la obtención de ácidos queratínicos plurimetálicos y de sus sales alcalinas y terreoalcalinas, caracterizado porque en los productos de desintegración de la queratina obtenidos por los métodos conocidos, se introducen dos o varios metales pesados diversos, y precisamente estaño, cobre, plata y oro, en di-
10 versas combinaciones y dado el caso los ácidos queratínicos plurimetálicos así obtenidos se convierten del modo conocido en sales alcalinas y terreoalcalinas solubles en agua.

15 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como metales que se han de introducir, se emplean el estaño en combinación con oro y/o cobre.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como metales que se han de introducir, se emplean oro, plata y cobre.

20 4.- "Procedimiento para la obtención de ácidos queratínicos plurimetálicos y de sus sales alcalinas y terreoalcalinas".- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta esta memoria de siete hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 22 de Junio de 1.943.