

254078



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña

a la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA a favor

de

Profesor DENIS MONNIER, residente en 102 route de Chêne-GENEVE
(Suiza)-,

por

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS DE ACCIONES TERA
PEUTICAS".

Inventor: El solicitante, de nacionalidad suiza

Prioridad: Solicitud Patente Suiza nº 67.329 del 15 de Diciem-
bre de 1958.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-



254078

5.- Sabido es que los polisacáridos se caracterizan por un elevado peso molecular y que son desdoblables por hidrólisis en varias moléculas de monosas, especialmente en pentosas, exosas, glucosamina, ácidos urónicos, etc. Se hallan muy extendidos en la naturaleza y se dividen en polisacáridos simples, tales como el almidón, la celulosa, glicógeno, inulina, etc., y polisacáridos complejos, tales como la pectina, quitina, ácidos algínicos, condroitina sulfúrica y hialurónica, heparina, etc.

10.- Se ha descubierto que los polisacáridos y en particular los mucopolisacáridos como la heparina, poseen la propiedad de combinarse con hidróxidos metálicos o sales inorgánicas para formar compuestos solubles en agua, enlazándose fuertemente a los polisacáridos los cationes de los hidróxidos y los cationes y aniones de las sales metálicas utilizados. Esta propiedad es especialmente típica de la heparina, pudiendo aprovecharse por consiguiente para preparar compuestos que reúnan a la vez las propiedades terapéuticas de ciertos mucopolisacáridos, especialmente de la heparina, y las propiedades terapéuticas de ciertos metales y aniones inorgánicos.

20.- Basada en la constatación expresada, la presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de productos de acciones terapéuticas.

Este procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar un hidróxido metálico o una sal inorgánica con un mucopolisacárido en estado de disolución.

25.- Según el polisacárido que se utilice, es preciso observar para el pH del medio reactivo unas condiciones bien determinadas. En general, aunque no forzosamente, el pH del medio reactivo ha de mantenerse por encima de 4, por ejemplo en las proximidades del valor neutro.

30.- La reacción puede efectuarse ventajosamente a una temperatura comprendida entre 70 y 135°C y en particular en las proximidades de 105°C

254078



y en autoclave.

5.- Como hidróxido metálico o sal inorgánica, han de considerarse muy particularmente los hidróxidos alcalinos (sodio, potasio), los halogenuros (particularmente los yoduros y bromuros), los sulfatos, los hidróxidos y las sales de cobalto, cinc, manganeso y cobre.

10.- Como polisacárido se cita en primer lugar la heparina, si bien han de considerarse igualmente los polisacáridos simples (almidón, celulosa, glicógeno, inulina, etc.) y otros polisacáridos complejos (pectina, quitina, ácidos algínicos, condroitina sulfúrica y hialurónica, etc.).

15.- Por lo que respecta a la heparina, se trata de un mucopolisacárido del que cada monómero contiene 7 hidrógenos ácidos, la mayor parte de los cuales corresponden a ácidos fuertes. Por ser la heparina soluble en agua, es muy disociada en ella y da un ion polímero de gran dimensión muy electronegativo, lo que confiere propiedades muy particulares a las soluciones acuosas de este polisacárido.

20.- Por ejemplo, esta fuerte electronegatividad del ion polímero tiene por efecto el provocar una muy fuerte atracción electrostática entre éste y los cationes metálicos provenientes de sales en solución (tales como en NaI , CoI_2 , ZnI , CuCl_2 , MnI_2 , CoSO_4). Se establecen así en la solución verdaderos enlaces entre la heparina y los cationes metálicos.

25.- El polímero, en estado de disolución, se comporta como una resina cambiadora de iones, con las mismas propiedades en lo que respecta a los iones e idénticos efectos catalíticos. Además, este polímero tiene la ventaja de ser muy eficaz por el hecho de su solubilidad en agua; posee nuevas propiedades, de las que algunas presentan cierto interés desde el punto de vista terapéutico.

30.- La experiencia muestra que el anión de la sal metálica (I^- , Cl^- , SO_4^{--} ..) experimenta también una atracción y que se pone en contacto

254078



con la heparina, a la que se halla previamente enlazado por medio del catión.

5.- La naturaleza de la combinación química de los productos obtenidos por el procedimiento de la invención ha quedado evidenciada mediante diversas experiencias basadas en fenómenos de diálisis, precipitación, viscosidad, electroforesis, etc.

Como queda dicho, los citados productos reúnen a la vez las propiedades terapéuticas de los polisacáridos y las de los metales y/o aniones inorgánicos, con los que están compuestos.

10.- Estas propiedades terapéuticas son especialmente interesantes en la combinación heparina-yodo-metal.

15.- La combinación heparina-yoduro, bajo la forma de yodoheparinato de sodio por ejemplo, ofrece la ventaja, muy importante desde el punto de vista fisio-patológico, de reunir propiedades que interesan a la vez a los factores sanguíneos y vasculares de los dos grandes síndromes que requieren la aplicación de la heparinoterapia: la enfermedad trombo-embólica y la arteriosclerosis.

20.- Se sabe, en efecto, que la patogenia de la enfermedad trombo-embólica, como la de la arteriosclerosis, hace intervenir conjuntamente factores sanguíneos y factores vasculares.

25.- Por lo que respecta a los factores sanguíneos, se trata esencialmente de la hipercoagulabilidad de una parte (enfermedad trombo-embólica) y de perturbaciones del equilibrio lipido-proteídico de la otra (arteriosclerosis).

30.- En cuanto a los factores vasculares, son ciertas lesiones del endotelio lo que, en la enfermedad trombo-embólica, favorece la formación del coágulo como consecuencia de la creación de una zona de deslustramiento a nivel de la cual van a aglutinarse las plaquetas sanguíneas. En la arteriosclerosis, ciertas lesiones de la íntima preceden a la infiltración lipídica de la pared vascular.

- 5 -
254078



Ahora bien, como agente terapéutico, la heparina no ejerce sus efectos más que sobre los factores sanguíneos de la enfermedad trombo-embólica y de la arteriosclerosis y los yoduros están dotados de propiedades tróficas vasculares específicas.

5.- Además, en la arteriosclerosis, los yoduros poseen una acción sinérgica de la correspondiente a la heparina, puesto que son activadores del catabolismo lipídico y sobre todo del catabolismo del colesterol.

10.- Se ve pues, que la combinación heparina-yoduro ofrece, con relación a la heparina sola, evidentes ventajas terapéuticas, ventajas fundadas sobre datos fisio-patológicos y patogénicos cuya importancia resalta claramente.

15.- Estas ventajas han sido por otra parte corroboradas sólidamente por las investigaciones farmacológicas y la experimentación clínica. La combinación heparina-yoduro no es tóxica y se ha podido comprobar especialmente que en las dosis ordinarias no provocaba ninguna reacción molesta. Debe subrayarse también que no da lugar a ninguna modificación de las propiedades específicas de los dos constituyentes. En particular, la actividad anticoagulante de la heparina así combinada se conserva íntegramente, al igual que sus demás propiedades biológicas.

20.- Desde el punto de vista clínico, se ha comprobado que la combinación heparina-yoduro ofrece un interés cierto gracias a sus propiedades tróficas vasculares específicas. De aquí resulta que esta combinación marca una nueva etapa en la heparinoterapia y constituye una valiosa adquisición en el tratamiento de la enfermedad trombo-embólica y de la arteriosclerosis.

25.- Para preparar el producto heparina-yoduro, se pueden aportar a una solución de heparina cantidades determinadas de yoduro. La reacción puede acelerarse mediante calentamiento a 100°. La reacción debe hacerse en medio neutro. El producto obtenido puede envasarse en am-

30.-

254078



pollas. Es estable.

También se puede destilar al vacío la mezcla reactiva a fin de eliminar el agua y obtener un producto seco. Este es un polvo ligeramente amarillento, de aspecto cristalino; es muy estable.

5.- En lugar de utilizar un halogenuro (en particular un yoduro) se puede partir de varios compuestos, que, en las condiciones del procedimiento, dan origen a un halogenuro.

He aquí algunos ejemplos de ejecución del procedimiento de la invención:

10.- EJEMPLO 1

Se disuelven 20 mg de la sal de sodio de la heparina en 100 ml de agua y se ajusta a 7 el pH de la solución así obtenida mediante adición de sosa cáustica. Se añaden al conjunto 40 ml de una solución de yoduro sódico o potásico que contenga 10 mg de yoduro por ml de solución. Se pone la mezcla así preparada a 100°C y se mantiene a esta temperatura durante $\frac{1}{2}$ hora. El líquido resultante puede utilizarse tal cual.

15.- EJEMPLO 2

Se prepara la misma mezcla acuosa que en el Ejemplo 1, conteniendo la sal de sodio heparina y yoduro sódico.

20.- Se evapora esta mezcla al vacío (por ejemplo en un evaporador Graig) hasta su desecación. Se obtiene una sustancia de aspecto cristalino. Para su utilización, por ejemplo en inyección, se la pone en solución acuosa.

25.- EJEMPLO 3

Se mezclan 20 partes por peso de yoduro sódico cristalizado y 100 partes por peso de heparina en estado sólido. Se disuelve esta mezcla en agua; se calienta la solución obtenida a 100°C y se mantiene esta temperatura durante $\frac{1}{2}$ hora. El líquido resultante puede utilizarse tal cual.

30.-

254078



EJEMPLO 4

5.- Se disuelven 100 mg de la sal de sodio de heparina en 6 ml de agua destilada. Se añade a la solución obtenida 4 ml de una solución acuosa que contenga 20 mg de yoduro sódico y luego se calienta a 100°C durante 2 horas. Se obtiene una solución de heparina-yoduro-sódico.

EJEMPLO 5

10.- Se disuelven 100 mg de la sal sódica de la heparina en 6 ml de agua destilada. Se añade a la solución obtenida 46,5 mg de $\text{CoI}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 4 ml de agua destilada, calentándose seguidamente. Se obtiene una solución de heparina-yoduro de cobalto.

EJEMPLO 6

15.- Se disuelven 200 mg de la sal sódica de la heparina en 20 ml de agua destilada y se añade a la solución obtenida 92,8 mg de $\text{CoI}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Se evapora el conjunto al vacío por calentamiento entre 30 y 40°C. Se obtiene un residuo azul-verde. Se trata este residuo en el aparato Soxhlet con alcohol hirviente durante 3-1/2 horas para extraerle el yoduro de cobalto no combinado. El producto sólido resultante presenta una proporción de cobalto del 5,8% y de un 16,8% de iodo.

EJEMPLO 7

20.- Se disuelven 200 mg de la sal sódica de la heparina en 20 ml de agua destilada y se añaden a la solución obtenida 80 mg de yoduro sódico (NaI). Se evapora el conjunto al vacío por calentamiento entre 30 y 40°C. Se obtiene un residuo amarillo-blanco. Se trata este residuo con la Soxhlet con alcohol hirviente durante 3-1/2 horas para extraerle el yoduro de sodio no combinado.

25.-

EJEMPLO 8

30.- Se disuelven 200 mg de la sal sódica de la heparina en 20 ml de agua destilada y se añaden a la solución obtenida 74,7 mg de $\text{SO}_4\text{Co} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Se evapora el conjunto al vacío por calentamiento entre 30 y 40°C. Se obtiene un residuo que se trata en la Soxhlet con alcohol hirviente du

254078



rante 3-1/2 horas. El producto sólido resultante presenta una proporción del 6,62% de cobalto y del 3,5% de sulfato sobrante.

EJEMPLO 9

- 5.- Se hace pasar sal sódica de la heparina sobre resina Dowex de manera que se obtenga heparina ácida. Se disuelve 0,5 g de esta heparina ácida en 50 ml de agua destilada. Se neutraliza la solución así obtenida con carbonato de cobalto. Se evapora al vacío el licor obtenido después de haberlo centrifugado para eliminar de él el carbonato de cobalto que no ha reaccionado. Se obtiene un producto sólido que contiene un 6% de cobalto, que es una heparina-cobalto exenta de anión.
- 10.-

EJEMPLO 10

- 15.- Se disuelven 100 mg de la sal sódica de heparina y 46,4 mg de $\text{CoI}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 10 ml de agua destilada. Se añade a la solución obtenida 40 ml de alcohol absoluto, formándose un precipitado que se somete a centrifugación. El producto sólido así obtenido presenta una proporción de un 4,0% de cobalto; se halla prácticamente exento de anión.

EJEMPLO 11

- 20.- Se disuelven en 20 cm³ de agua destilada 200 mg de heparina y 63,3 mg de $\text{Cl}_2\text{Co} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Se deja reposar durante algunas horas la solución así obtenida y luego se evapora al vacío y a baja temperatura, obteniéndose un residuo azul intenso. Después del tratamiento de este residuo en la Soxhlet con alcohol hirviente, se obtiene un producto sólido de heparina- Cl_2Co que presenta una proporción del 7% de cobalto y del 17,3% de Cl^- ; este producto es soluble en agua.

EJEMPLO 12

- 25.- Se disuelven en 20 cm³ de agua destilada 200 mg de heparina y 51,7 mg de $\text{I}_2\text{Mn} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Se deja reposar durante algunas horas la solución obtenida y luego se evapora al vacío y a baja temperatura. Se obtiene un residuo pardo que se trata en la Soxhlet con alcohol hirviente, obteniéndose un producto sólido de heparina- I_2Mn que es soluble en
- 30.-



254078

agua.

EJEMPLO 13

5.- Se disuelven en 20 cm³ de agua destilada 200 mg de heparina y 53 mg de Cl₂Cu. Se deja reposar durante algunas horas la solución así obtenida y luego se evapora al vacío y a baja temperatura, obteniéndose un residuo azul-amarillo que se extrae en la Soxhlet con alcohol hirviente. Se obtiene un producto sólido, heparina-Cl₂Cu que es soluble en agua.

EJEMPLO 14

10.- Se disuelven en 20 cm³ de agua destilada 200 mg de heparina y 85 mg de I₂Zn. Se deja reposar durante algunas horas la solución así obtenida y luego se evapora al vacío y a baja temperatura, obteniéndose un residuo amarillento que se trata en la Soxhlet con alcohol hirviente. Se obtiene un producto sólido soluble en agua, heparina-I₂Zn, que presenta una proporción del 4,8% de cinc y del 15,3% de iodo.

EJEMPLO 15

20.- Se disuelven en 100 ml de agua destilada 100 mg de sulfato de dextrano y 60 mg de NaI. Se deja reposar durante tres horas y luego se calienta al baño-maria durante dos horas. Se evapora al vacío a baja temperatura, obteniéndose un residuo amarillento que se trata en la Soxhlet con alcohol hirviente. Se dispone así de un producto soluble en agua, presentando una proporción de un 5% de iodo (yoduro).

REIVINDICACIONES

25.- En resumen: La Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de productos de acciones terapéuticas, caracterizado porque se hace reaccionar un hidróxido metálico o una sal inorgánica con un polisacárido en estado de disolución.

30.- 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por que se hace reaccionar una sal metálica con un polisacárido en estado

254078



de disolución.

- 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se hace reaccionar, en estado de disolución, un halogenuro metálico con un polisacárido.
- 5.- 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se hace reaccionar un hidróxido metálico con un polisacárido en estado de disolución.
- 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el pH del medio reactivo es superior a 4.
- 10.- 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el citado polisacárido es heparina.
- 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque el citado halogenuro es un yoduro.
- 8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque el citado halogenuro es un halogenuro alcalino, tal como un yoduro de sodio o potasio.
- 15.- 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque dicho halogenuro es yoduro de cobalto o de manganeso.
- 10^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a caracterizado porque se hace reaccionar una sal de cobalto, manganeso, cinc o cobre con un polisacárido en estado de disolución.
- 20.- 11^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque se hace reaccionar al yoduro de sodio sobre el sulfato de dextrano.
- 25.- 12^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se conduce la reacción a una temperatura comprendida entre 70 y 135°C.
- 30.- 13^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a, 3^a, 5^a, 6^a, 7^a, 8^a y 9^a, caracterizado porque se calienta a 105°C, en autoclave, una

254078



solución acuosa de pH 7 que contiene heparina y yoduro sódico o potásico.

5.- 14.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS DE ACCIONES TERAPÉUTICAS".

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once páginas mecanografiadas.

10.- Madrid, 10 Diciembre 1959

ALFONSO UNGRIA