

14 ABR 1961

P.- 20.853

45685



265764

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INTRODUCCION

formulada el 15 de Marzo de 1961, con el número 265.764

en

ESPAÑA

por DIEZ años

a nombre de GERARDUS VAN LOON, que gira bajo la denominación CEDONA, entidad holandesa, establecida en Gonneststraat 5, Haarlem, Holanda, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN MEDICAMENTO "

Se sabe que el regaliz (Succus Liquiritiae) es una medicina contra la úlcera estomacal e intestinal. Pero también se sabe que el regaliz, por su contenido en glicirricina (es decir, la sal sódica y calcica del ácido glicirricínico) y ácido glicirretínico (el aglicón del ácido glicirricínico) -- ambos compuestos están presentes ordinariamente en el regaliz en cantidades del 10 al 30% -- origina una acción muy perjudicial en el tratamiento de dichas enfermedades, puesto que provoca un edema molesto y a veces muy peligroso (vease por ejemplo N.T.v.G. 96, páginas 2.338--2.341 (1.952) y la

265764



publicación de MOLHUYSEN en The Lancet (23-9-1.950), páginas 382-383).

Los procedimientos conocidos para la obtención del regaliz a partir de los extractos de orozuz, en los que se realiza la precipitación del ácido glicirrinico desde una solución acuosa por adición de un ácido, como por ejemplo: ácido sulfúrico o similares, tienen el inconveniente de que, además de no lograrse la separación cuantitativa del ácido glicirrinico, separan también las sustancias activas especialmente el factor espasmolítico. Además, la neutralización de los extractos de los rizomas de orozuz con bicarbonato sódico lleva consigo el inconveniente adicional de que el preparado al precipitar con ácido sulfúrico, contiene una gran cantidad de sulfato sódico que es perjudicial para los pacientes. (vease "Die Pharmazie" 1.953, páginas 463-467, y 1.954 pág. 1.008-1.009; "Suddeutsche Apothekerzeitung", 1.948, pág. 226).

En la patente alemana Nº 936 162 se describe además un procedimiento para la obtención de un producto, que obra espasmolíticamente, a partir de extractos de orozuz, por precipitación de los extractos alcohólicos de orozuz con ácidos o sales. La patente alemana nº 937 246 describe asimismo un procedimiento para la obtención de las sustancias activas del Radix Liquiritiae por extracción del orozuz con agua con adición de alcalis y precipitación del extracto con ácido sulfúrico. Ambos procedimientos se distinguen del citado anteriormente porque se recupera el producto de precipitación obtenido por adición de ácido y se desecha el filtrado ácido.

Objeto del invento es un procedimiento para la eliminación del ácido glicirrinico del regaliz (Succus Liquiritiae) que se caracteriza porque se disuelve regaliz (Succus Liquiri-

265764



5 tiae) diluyendolo con agua, se calienta y la solución así obtenida se acidula hasta pH 2-3, a temperatura elevada se agita y se separa el ácido glicirricínico siruposo formado y el ácido glicirretínico, ambos precipitados. La solución obtenida se neutraliza después, se concentra o se transforma en polvo.

10 Por este procedimiento se obtiene un producto que, de un lado, está libre o casi completamente libre de los componentes perjudiciales antes citados y, de otro lado, mantiene completos o casi completos sus componentes valiosos. Este procedimiento puede realizarse en escala técnica sin daño para el factor del producto llamado espasmolítico.

El producto del procedimiento es una nueva sustancia.

15 Es conveniente utilizar ácido sulfúrico diluido para la acidulación y amoníaco para la neutralización. Esto tiene la ventaja de que se forma sulfato amónico, el cual actúa algo espasmolíticamente sobre los intestinos mientras que el cloruro amónico, por el contrario, ejerce una influencia perjudicial sobre el epitelio del tracto digestivo.

20 EJEMPLO

100 kg. de regaliz se mezclan con 2 ó 3 veces su peso en agua y se calienta a una temperatura de 40 - 50°C. El regaliz se disuelve dando un líquido marrón fuerte y algo turbio. A esta solución se le añade gradualmente ácido sulfúrico 4N bajo agitación continuada y manteniendo el citado
25 intervalo de temperatura hasta que se llave la solución a un pH de 3-2. Después que se ha agitado 15 minutos, se decanta la solución del ácido glicirricínico que se ha separado en forma de masa siruposa y se centrifuga en una centrifuga rápida (por ejemplo: una supercentrifuga de 16.000 r.p.m.)
30

255764



para separar las partículas finas del ácido glicirretínico.

El líquido claro que escurre se recoge (primer extracto). El material de centrifugación y el ácido glicirricínico; que se separan por la decantación, se agitan nuevamente durante 15 minutos con agua a temperatura de 40-52°C. en cantidad no superior a cinco veces su peso y se llevan a pH 5-2. Después de este tiempo no se deja que la temperatura descienda por debajo de 35°C. sino que se mantiene ventajosamente entre 35 y 45°C. para conseguir una recuperación lo más completa y rápidamente posible de los componentes valiosos que quedan. Luego, la mezcla así obtenida se centrifuga también y el centrifugado claro obtenido se mezcla con el extracto de la primera fase. Los extractos reunidos se neutralizan ahora con amoníaco puro al 10%, empleando como indicador papel de tornasol.

La solución neutralizada se concentra en un aparato destilador a temperatura baja y en vacío hasta un líquido espeso (de peso específico 1,30 aproximadamente) y entonces se lleva a cubetas planas esmaltadas y de la manera usual se transforma en un extracto seco en una estufa de secado y, si se desea, se pulveriza.

El polvo de regaliz seco obtenido contiene como máximo el 5 % de agua y a lo sumo el 1 % de ácido glicirricínico, y esencialmente nada de ácido glicirretínico, pero contiene por lo demás todos los componentes iniciales. Ambos ácidos pueden determinarse cualitativamente, uno en presencia del otro haciendo uso de su diferente solubilidad en alcohol del 40 %. El ácido glicirretínico es en efecto difícilmente soluble en el mismo.

El rendimiento en polvo de regaliz seco, libre de ácido glicirricínico depende de la materia de partida ; en gene-

265764



ral, sin embargo, se obtiene un rendimiento que corresponde al peso de regaliz restado su contenido en glicirricina y ácido glicirretínico.

En la práctica se ha encontrado que, en un gran número de casos, este regaliz libre de ácido glicirricínico, no origina además en su aplicación, ni siquiera en personas especialmente propensas a ello.

El regaliz obtenido según el método del invento puede obtenerse en formas tales como tabletas y similares, que son usuales para la dosificación terapéutica. Para fines determinados puede mezclarse el producto del procedimiento con otros medicamentos apropiados para las enfermedades del estómago y/o intestino, como por ejemplo preparados de bismuto.

15

N O T A

Los puntos de invención propia no nueva, pero no presentada, divulgada ni practicada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción, por DIEZ años son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para la fabricación de un medicamento por tratamiento ácido del regaliz (*Succus Liquiritiae*), que se caracterize por que se disuelve el *Succus Liquiritiae* en agua caliente y la solución así obtenida se acidula, a temperatura elevada, hasta valores de pH de 3-2 aproximadamente, se agita y se separa el precipitado formado, se neutraliza el líquido obtenido y se concentra por métodos usuales o se transforma en polvo.

265764



2º.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por que se emplea en la acidulación ácido sulfúrico diluido y en la neutralización, amoníaco diluido.

3º.- Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por que se realiza la precipitación de los ácidos glicirricínico y glicerritínico o su lavado a temperaturas de 40-52º C. aproximadamente.

4º.- Un procedimiento para la fabricación de un medicamento.

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

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

Madrid, 14 ABR. 1961

P. A.

Atorón de España