



266052

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 25 de Marzo de 1.961, con el Núm. 266.052

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SPOFA, SDRUZENI PODNIKU PRO ZDRAVOTNICKOU
VYROBU, entidad checoeslovaca, establecida en Husinecká
lla, Praga, Checoeslovaquia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SUS-
TANCIA CON ACTIVIDAD ANTIPEPTICA".

Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de una sustancia con actividad antipeptica.

La posibilidad de preparar ésteres del ácido sulfú-
rico de amilosa, con actividad antipeptica, por sulfona-
ción de amilosa con ácido clorosulfónico o con otro agen-
5 te de sulfonación adecuado, en presencia de piridina, y por
reprecipitación subsiguiente del producto resultante en -
forma de la sal correspondiente, por ejemplo, una sal de
metal alcalino, a partir de una solución acuosa, por adi-
10 ción de un disolvente orgánico miscible con el agua, por



266052

ejemplo una cetona o alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como etanol o acetona, (Patente Checoeslovaca 88330) se estableció ya.

5 Con respecto a la elevada actividad anticoagulante de los polisacáridos sulfonados en la circulación, estas sustancias se pueden clasificar como heparinoides, es decir sustancias semejantes en su carácter químico y actividad a la heparina, un éster sulfúrico de un polisacárido, aislado a partir de tejidos animales y utilizado en terapéu-
10 tica. Esta actividad anticoagulante de los polisacáridos sulfonados se observa como un efecto secundario indeseable, en el curso del tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, ya que estas sustancias pueden causar hemorragias en el conducto gastrointestinal, especialmente
15 si se administran en dosis elevadas y repetidas. Por lo tanto, es deseable disminuir este peligro hasta un mínimo tal, que aún en condiciones extremas, se pueda garantizar la completa seguridad de la sustancia.

20 Los experimentos con animales proporcionaron la conclusión de que las dosis elevadas de amilosa sulfonada y también las de otros esteres sulfúricos de polisacáridos, pueden provocar hemorragias localizadas, especialmente, en el intestino. Con solo dosis normales, tales efectos se observaron solamente de manera accidental.

25 Una investigación más profunda, reveló que estos efectos secundarios indeseables, son causados por fracciones de baja molecularidad de polisacáridos parcialmente degradados. Estas fracciones están con frecuencia presentes en la amilosa y, también, en otros polisacáridos
30 del almidón parcialmente degradados, aún cuando el peso

266052



molecular medio, medido por el método viscosimétrico, esté en el intervalo satisfactorio.

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una sustancia con actividad antipéptica, basado en la conocida sulfonación del almidón, en la que se emplea para la sulfonación almidón no despolimerizado, del que se separan las fracciones de baja molecularidad, disolviéndolas por calentamiento en una solución acuosa que contiene electrolitos a un pH de 8 aproximadamente
10 y por fraccionamiento de esta solución con un disolvente orgánico miscible con agua, tal como un alcohol o cetona alifáticos inferiores, preferiblemente con metanol, y la fracción homogénea de almidón de alto peso molecular obtenido, con un número de viscosidad de, por lo menos, 0.3 preferiblemente, por lo menos de 0.6, se sulfona, a conti-
15 nuación, por el procedimiento conocido en presencia de una base orgánica, tal como piridina, hasta alcanzar en el producto final un contenido en azufre de 16-19 %, y, entonces, se separa de forma adecuada el diester formado.
20 Para aislar el producto de la reacción, se puede utilizar el procedimiento descrito en la patente Checoslovaca - 88.330.

La fécula de maíz, como material de partida es adecuado.

25 Esta clase de almidón presenta un elevado contenido de amilosa y un escaso contenido en fracciones de bajo peso molecular. La viscosidad se determina por el método de Höppler, a 20° C.

30 La especificación de "almidón no despolimerizado" en la definición anteriormente mencionada, significa que



200152

durante la preparación el peso molecular no se rebaja,
por ejemplo, por hidrólisis ácida o alcalina. Esto no
implica como es natural, que no ocurra alguna degrada-
ción durante la preparación, especialmente, durante la
5 disolución del almidón en la solución acuosa alcalina.

La participación de la fracción de bajo peso mo-
lecular es, en estas condiciones, relativamente baja y
esta fracción puede ser completamente separada, por frac-
cionamiento con un disolvente orgánico miscible con el
10 agua, según se ha indicado anteriormente.

De acuerdo con la invención el material de partida-
es almidón con un número de viscosidad, por lo menos, de
0,3, pero, preferiblemente, de por lo menos, 0,6, tenien-
do un peso molecular medio por encima de 60.000, resul-
15 tando la medida a partir de la comparación con polisacá-
ridos patrón a 20° C. por el método de Hëppler. Por su,
por lo menos diez veces superior peso molecular del mate-
rial de partida de acuerdo con la invención, difiere no-
tablemente de la clase de almidón utilizado por Bergström/
20 Z.physiol.Chem. 238, 163, 1936.

Para la evaluación farmacológica sobre animales -
(ratones, ratas, perros), se utilizan dos tipos de éster-
es disulfúricos de polisacárido de almidón, con diferen-
tes pesos moleculares. El objeto de estos experimentos
25 fué, en primer lugar, el estudio de la influencia del -
grado de polimerización sobre la eficacia anti-úlceras.
De manera secundaria, se estudiaron todos los efectos -
secundarios de ambas sustancias, sirviendo los resulta-
dos como un importante criterio para la determinación de
30 la tolerancia de la dosis clínica.

200052



Los animales experimentales más favorables y sinsi-
 bles, fueron los perros, (se utilizaron 60 animales). -
 Junto a la tolerancia general, se investigó también la in-
 fluencia sobre la coagulación de la sangre en las hemorra-
 5 gias del conducto gastro-intestinal y de los órganos paren-
 quimatosos.

Se administraron las siguientes sustancias en los
 experimentos clínicos:

- 10 1.- Ester disulfúrico de polisacárido procedente del al-
 midón parcialmente degradado, número de viscosidad
 (η) = 0,30, contenido en azufre 17,29%, (α)_D²⁰ = +
 100°, preparado por sulfonación de polisacáridos de
 almidón con un número de viscosidad (η) = 0,14 y pe-
 so molecular medio por debajo de 30.000.
- 15 2.- Ester disulfúrico de polisacárido de almidón no despo-
 limerizado, número de viscosidad (η) = 3,40, conte-
 nido en azufre 18,64 %, (α)_D²⁰ = + 102°, preparado
 por sulfonación de polisacáridos de almidón con un
 número de viscosidad (η) = 0,60 y peso molecular -
 20 medio por encima de 60.000.

La administración de las dosis clínicas del es-
 ter disulfúrico de polisacáridos con un peso molecular
 bajo, provocó hemorragias en el conducto gastro-inten-
 tinal y en los órganos paranquimatosos, así como hemo-
 25 rragias intestinales, en los animales experimentados.
 La coagulación de la sangre fué afectada de una mane-
 ra semejante a la que tiene lugar después de la aplica-
 ción de anticoagulantes. Debido a estas razones, este
 producto no es adecuado para fines terapéuticos.

30 La administración del éster disulfúrico de poli-



sacáridos con un peso molecular más alto, no fué acompañada por ninguno de los efectos secundarios desfavorables anteriormente mencionados, y la preparación fué tolerada en dosis iguales o varias veces superiores, sin ninguna complicación. Estos descubrimientos se confirmaron también por medio de ensayos clínicos.

El efecto específico anti-ulceroso, que se basa en la inhibición de la pepsina gástrica, depende considerablemente del contenido en azufre de la preparación.

Los ésteres monosulfúricos de polisacáridos, anteriormente mencionados, se obtuvieron observando las condiciones adecuadas para la sulfonación. Su actividad anti-péptica se determinó y comparó con la de los ésteres disulfúricos de polisacáridos. En los últimos se obtuvo el grado de sulfonación más elevado, esto es el más elevado contenido en azufre.

Cuando se administraron los ésteres monosulfúricos de polisacáridos y los ésteres disulfúricos en dosis iguales, el primero inhibió la actividad proteolítica de la pepsina en un 60 a 70% menos. Por esto es por lo que los ésteres monosulfúricos de amilosa, con un contenido inferior de azufre (descritos en la patente suiza 305.572), no son adecuados para el tratamiento de la úlcera, debido a su actividad considerablemente inferior.

Con el fin de determinar las actividades anti-pépticas y la posibilidad, estrechamente unida, de la aplicación terapéutica en los padecimientos de úlcera, se prepararon y examinaron 34 diferentes ésteres sulfúricos, no solamente ésteres sulfúricos de polisacáridos sino también de tipo heterósido, mucoproteido y proteínico.

20052



El éster disulfúrico de polisacárido procedente de almidón no despolimerizado, reveló la mayor actividad anti-péptica de todas las sustancias estudiadas.

5 EJEMPLO.- Se suspendieron 5 kilos de fécula de maíz, en una solución de 1 kilo de cloruro sódico en 100 litros de agua destilada, se ajustó el pH a 8 con solución de NaOH al 40% y se calentó la mezcla durante 2 horas a 80-85° C, sobre un baño maría. Después de enfriar hasta 30° C, se precipitó la fracción de polisacárido de elevado peso molecular, por adición de metanol. La mezcla se dejó en reposo durante la noche, se separó el líquido claro sobrenadante, se lavó el precipitado residual con metanol anhidro y se secó, para dar 4 kgs. de una fracción de polisacáridos de alto peso molecular, con un número de viscosidad (η) 0,60.

15 Se sulfonaron 4 kilos de la fracción de polisacárido de almidón de alto peso molecular, obtenido por el procedimiento anteriormente mencionado, en una mezcla de 46 l. de piridina y 12 l. de ácido clorosulfónico hasta que la sustancia se hubo disuelto (aproximadamente 30 minutos). La mezcla de reacción se vertió, a continuación, sobre 60 litros de agua fría y la solución clara resultante, se trató con 3 volúmenes de metanol (360 l.). Se separó un precipitado de la sal piridínica del éster disulfúrico de polisacárido. La mezcla se calentó hasta 50-55° C, se separó el precipitado, se suspendió a 50-55° C en otros 60 litros de metanol nuevo, se separó de nuevo y se disolvió en 100 litros de agua. En esta solución el producto de reacción se convirtió, por medio de una solución de hidróxido alcalino concen-

20

25

30

266052



trada, en una sal de un metal alcalino, preferiblemente sal sódica, se decoloró, por ejemplo con carbón activo, se filtró y se precipitó por adición de dos volúmenes de metanol. El precipitado se aspiró a la trompa, se lavó con etanol y éter el ester disulfúrico de polisacáridos de almidón resultante, y se secó. El rendimiento es de 8 kilos de substancia seca, que contiene un 18,6% de azufre, con un número de viscosidad $(\eta) = 3,4. (\alpha)_{D}^{20} = + 120^{\circ}$.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, con fecha 28 de Marzo de 1.960, bajo el número PV. 2088-60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

18. - Un procedimiento para la preparación de una sustancia con actividad antipéptica, basado en la conocida sulfonación del almidón, en el cual se emplea para la sulfonación un almidón no despolimerizado, del cual se retiran las fracciones de bajo peso molecular por disolución con calentamiento en una solución acuosa que contiene electrolitos a pH 8 aproximadamente y por fraccionamiento de esta solución con un disolvente orgánico miscible con agua, tal como metanol, y la fracción de al-

266 52



5 midón de alto peso molecular homogénea obtenida con un índice de viscosidad de por lo menos 0,3, preferiblemente de 0,6 por lo menos, se sulfona luego del modo conocido en presencia de una base orgánica, tal como piridina, hasta que se llegue a un contenido de azufre de 16-19% en el producto final y el diéster formado se separa luego en una forma adecuada.

2º. - Un procedimiento para la preparación de una sustancia con actividad antiéptica.

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

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

15

Madrid,

P. A.

4 JUL 1953