



267608

267608

PATENTE DE INVENCION  
POR VEINTE AÑOS  
EN ESPAÑA

solicitada a favor de D. Andreas Hadhanyi, de nacionalidad alemana, licenciado en química científica, con domicilio en Valencia, Facultad de Medicina, Servicio de Cancerología Experimental, Paseo de Valencia al Mar,

p o r

== == "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 2-AMINO-D-GLUCOPODOFILOTOXINA, DE ESPECIAL APLICACION ANTITUMORAL" == ==

*.....*

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

Existen en la bibliografía numerosas publicaciones que describen el modo de extraer de la resina de la podofilina, la sustancia llamada podofilotoxina, con estos efectos antiblásticos. Es conocido además que la podofilina contiene otros alcaloides que, según algunos autores, tienen parecidos efectos.



10 Desde hace muchos años se han hecho pruebas para tratar enfermedades malignas con los alcaloides de la podofilina. Pero la mayoría de los autores opinan que los efectos no son regularizables, entre otros los de la podofilina americana y la india (peltatum y emodi) y también los de productos puramente sintetizados.

15 Durante muchos años ha existido incertidumbre sobre los componentes de la podofilina, pero los trabajos de Kelly y de Hartwell han aclarado ampliamente esta cuestión.

Algunos otros autores, que también han trabajado sobre este problema, pretenden que el principio activo de la podofilina se encuentra en dicha sustancia.

20 La invención que vamos a describir tiene por objeto un procedimiento para obtener un nuevo citostático o agente antitumoral, utilizable como medicamento para el tratamiento de enfermedades malignas, refiriéndonos al 2-amino-d-glucopodofilotoxina, en el que se ha conseguido  
25 una unión molecular determinante de un nuevo principio activo, solo comparable por su mecanismo de acción con la Podofilina, Podofilotoxina o quizá la Colchicina.

30 Una de las propiedades del nuevo preparado obtenido, es que se alcanza un bloqueo mitótico con solo la mitad de la dosis letal, y ello no solo referido a las células epiteliales, sino también en las linfáticas.

35 Makino y Tamaka han podido apreciar mediante la Podofilina, una picnosis nuclear con frenación de la mitosis en la metafase, lo cual no originó más que una regresión pasajera de tumores ascíticos. Frente a ello, el nuevo preparado obtenido según nuestro procedimiento, junto



40 con el mismo bloqueo mitosico y piconosis celular, causa necrosis y expulsión de la masa tumoral en los animales tratados en fases de comienzo del desarrollo del injerto de Ca. Walker 256 y del sarcoma de Yoshida.

45 En el carcinoma ascítico de Ehrlich, la administración única de una dosis del 2-amino-D-glucopodofilotoxina obtenido según el procedimiento, logra un 100 por 100 de aumento de los tiempos de supervivencia de los tratados frente a los controles.

50 Este nuevo preparado tiene pues una acción selectiva de carácter antimitotico frenando la división celular, especificamente frente a las células malignizadas, aunque tambien lo efectua, aunque en menor intensidad, - en las células normales que muestran un índice mitósico alto.

55 Como podrá comprobarse a continuación, el procedimiento de obtención del 2-amino-D-glucopodofilotoxina, es completamente diferente a la forma actualmente conocida de obtener la podofilotoxina.

60 De acuerdo con este nuevo procedimiento se efectua primeramente el aislamiento de la Podofilina emodi o Podofilina peltatum, o a partir de sus extractos acuosos o alcohólicos, separable cromatográficamente su mezcla de alcaloides con la siguiente composición centesimal:

65	Podofilotoxina.....	45'00
	4-Dimethylpodofilotoxina.....	1'50
	Picropodofilotoxina.....	0'20
	Picropodofiloglucosido.....	0'10
	Acido podofilinico.....	1'20
	Impurezas.....	52'00

- 4 26 76 08

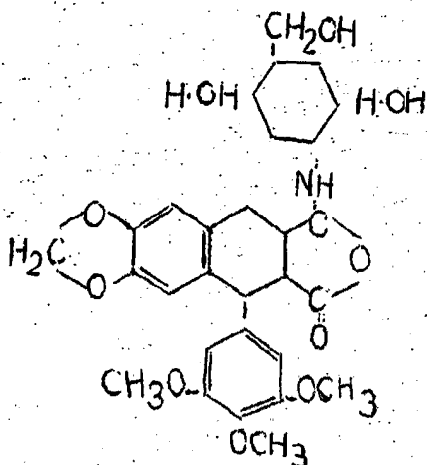


70 A continuación, la mezcla de alcaloides lograda, se purifica con agua, alcohol, benzol y cloroformo, liberándola del picropodofiloglucosido, y del ácido podofilínico, así como del resto de las impurezas, permaneciendo el residuo insoluble en agua y alcohol.

75 Otra particularidad del procedimiento consiste en separar de la mezcla de alcaloides los componentes que son solubles en amoniaco, eliminando los no solubles, con lo cual la solución lograda es alcalina.

80 Seguidamente, el filtrado amoniacoalcalino existente, se lleva en vacío a una temperatura de 100°C. y mediante d-Glucosamina, bajo el influjo de alcohol de 96°, entra en reacción. Tras unos minutos de ebullición, se traslada la solución a una cápsula de cristalización, permaneciendo en ella a la temperatura ambiente de 18°C. durante 12 horas. De este modo se obtiene un poso cristalino que es disuelto en etanol por ebullición. Añadiendo después agua destilada, se separan cristales marrones con la siguiente estructura

85



90

( 2-amino-d-glucopodofilotoxina)

95

Después de las operaciones descritas se obtienen



cristales marrones, insolubles en agua, con la posibilidad de transformarse en solución inyectable con un pH. - entre 3'5-8'8

100

Una vez descrito el procedimiento objeto de la invención debe hacerse constar que habrá de interpretarse en su mas amplio sentido y que se considerará incluida en el invento cualquier modificación secundaria que se efectue, siempre que no altere los fundamentos esenciales en que se basa que se resumen en la siguiente

105

N O T A

En la presente Patente de Invención se reivindica como nuevo y de propia invención:

110

1º.- Procedimiento de obtención de 2-amino-d-glucopodofilotoxina, de especial aplicación antitumoral, caracterizado por el aislamiento de la Podofilina emodi - o Podofilina peltatum, o a partir de sus extractos acuosos o alcohólicos, separables cromatográficamente su mezcla de alcaloides, con la composición centesimal siguiente: Podofilotoxina 45; 4-Dimethylpodofilotoxina 1'5; Picropodofilotoxina 0'2; Picropodofiloglucosido 0'1; Acido podofilinico 1'2; e impurezas 52.

115

120

2º.- Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado, porque la mezcla de alcaloides lograda es liberada del picropodofiloglucosido y del ácido podofilinico, así como del resto de impurezas, mediante su purificación con agua, alcohol, benzol y cloroformo, permaneciendo el residuo insoluble en agua y alcohol.

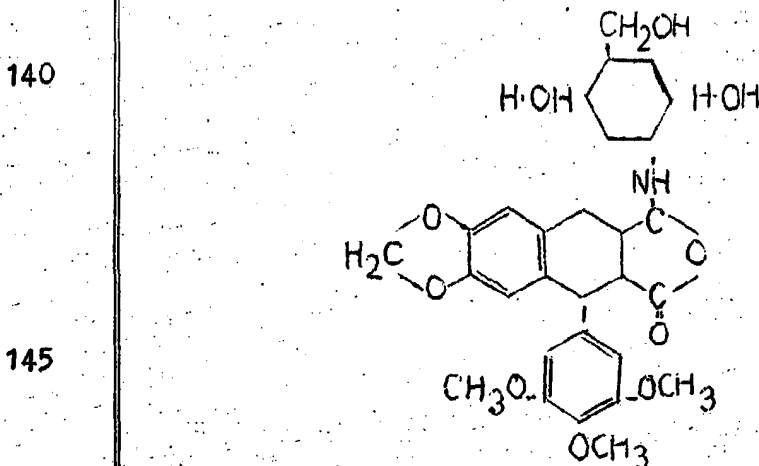
125

3º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque de la mezcla de alcaloides se separan los componentes solubles en amoniaco, eliminando



los no solubles, con lo cual se obtiene una solución alcalina.

130 4º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por hacer entrar en reacción al filtrado amoniacalcalino existente, llevándolo en vacío a una temperatura de 100°C. y mediante d-Glucosamina, bajo el influjo de alcohol de 96º, trasladando la solución, -  
135 después de unos minutos de ebullición, a una cápsula de cristalización, en donde permanecerá durante 12 horas a una temperatura ambiente de 18°C. con lo cual se obtiene un poso cristalino que es disuelto en etanol por ebullición y añadiéndole agua destilada, se separan cristales marrones con la siguiente estructura



o sea 2-amino-d-glucopodofilotoxina.

150 5º.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los cristales marrones obtenidos de acuerdo con las operaciones expuestas, son insolubles en agua, pudiendo transformarse en solución inyectable con un pH. entre 3'5-8'8 Y

155 6º.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE 2-AMINO-D-GLUCOPODOFILOTOXINA ,DE ESPECIAL APLICACION ANTITUMORAL"

287308

- 7 -



de conformidad en un todo en lo esencial y fines industriales a lo descrito en la precedente memoria descriptiva.

Esta memoria consta de SIETE hojas escritas o mecanografiadas por una sola cara a doble espacio en 157 líneas.

Valencia, 20 de mayo de 1961

Por autorización del interesado.-