



281410

**MEMORIA DESCRIPTIVA**  
que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO DE PREPA-

RACION DE POLIGALACTUROMATO DE DIHIDROQUINIDINA"

a favor de

MUNDIPHARMA A G

domiciliado en Kaiserstrasse 4, Rheinfelden, Suiza.

PRIORIDAD: del 10 de octubre de 1961 (solicitud de  
patente estadounidense nº 144.263).

INVENTOR: Alfred Halpern, de nacionalidad estadounidense.

281410



Esta invención se relaciona con poligalacturonato de dihidroquinidina y galacturonato de dihidroquinidina y con métodos para su preparación.

5 Aunque la corteza de la cincona contiene más de veinte alcaloides, la quinidina es el miembro más importante de este grupo, indicado para el tratamiento de desórdenes cardíacos, refiriéndose por entero a la quinidina la mayor parte de la literatura clínica relativa a la acción cardíaca de los alcaloides de la cincona. Los desórdenes del ritmo cardíaco constituyen la única indicación terapéutica para el uso de la quinidina en perturbaciones del corazón, no ocupando ningún lugar preminente en el tratamiento de las molestias o fallos cardíacos. Aunque bajo ciertas condiciones la quinidina actúa evitando o suprimiendo molestias o fallos cardíacos, tales resultados no se deben ni a la dilatación directa de las arterias coronarias ni a la directa acción de la fuerza de contracción de los músculos cardíacos, y la quinidina sigue siendo la droga ideal en el tratamiento de los ritmos anormales del corazón.

10 Son bien conocidas algunas de las limitaciones inherentes al uso de la quinidina en cardiología clínica y los intentos experimentales de corregirlas. La literatura clínica reconoce otro problema más, relacionado con el uso de la quinidina para corregir el ritmo anormal del corazón, que es el de que sólo resulta efectiva en un 75% aproximadamente de las arritmias cardíacas. Aunque una porción de los pacientes que no se benefician de la administración del antiguo compuesto de quinidina puede hacerlo con la administración de los nuevos derivados de la misma, queda aun un notable grupo para el cual la quinidina no ejerce ningún efecto terapéutico sobre sus arritmias cardíacas. Este grupo de pacientes es tratado con frecuencia con otros potentes agentes tales como digitales, drogas adrenergicas y amida de procaína, pero generalmente sin efecto apre

2814107F



ciable, y la arritmia continúa persistiendo durante el resto de sus vidas, causando grados variables de limitación y dolor.

5 Se verá que el poligalacturonato y el galacturonato de dihidroquinidina son especialmente útiles para corregir arritmias en los pacientes que son refractarios a las formas convencionales de la quinidina y que de otro modo seguirían siendo inválidos cardíacos, con seria amenaza para sus vidas. Esta desusada propiedad de los derivados ácidos glicósicos de dihidroquinidina ofrece un contraste con los descubrimientos notificados de las investigaciones sobre la hidroquinidina, en el sentido de que su efecto farmacológico es idéntico al del alcaloide de la quinidina e igualmente que la dihidroquinidina no posee ninguna ventaja sobre los preparados convencionales de quinidina. Además, esta desusada y deseable propiedad del poligalacturonato de dihidroquinidina y del galacturonato de dihidroquinidina no se debe a ninguna variación en la potencia de la mitad de dihidroquinidina, puesto que este último compuesto ha sido descrito como sólo ligeramente más potente que la quinidina por algunos investigadores y de igual o menor potencia por otros. Ni pueden atribuirse las diferencias clínicas entre la dihidroquinidina y la quinidina a una preferente solubilidad y absorción de la primera droga, puesto que la solubilidad y absorción de ambos compuestos han resultado ser virtualmente iguales. Así, la desusada y deseable propiedad antiarrítmica de estos nuevos agentes, que se manifiesta en aquellos pacientes que han resultado ser refractarios a las sales convencionales de quinidina, es un descubrimiento que no puede preverse por el conocido compartamiento de la dihidroquinidina.

30 El poligalacturonato y el galacturonato de dihidroquinidina pueden prepararse mediante la interacción entre el ácido poligalacturónico o el ácido galacturónico y la dihidroquinidina en un me-

281410



5            dio inerte. Los respectivos compuestos pueden formarse también me-  
diante la interacción de las sales alcalinas del ácido poligalactu-  
rónico y del ácido galacturónico con la sal ácida de la dihidroquinidina, como por ejemplo sulfato de dihidroquinidina o hidrocloreuro  
10            de dihidroquinidina. Cuando se esté preparando ácido poligalacturónico de dihidroquinidina, es necesario primeramente determinar el  
equivalente de neutralización del ácido a fin de conocer su poder  
de combinación con la base de dihidroquinidina. Este equivalente  
de neutralización variará con la solución de la cadena del polímero,  
15            que puede oscilar en su peso molecular entre 20.000 y 80.000. El  
polímero está compuesto de unidades de ácido galacturónico y por  
consiguiente la sal poligalacturonato de dihidroquinidina consta de  
múltiples de galacturonato de dihidroquinidina, que pueden oscilar  
entre 50 y 400 unidades o más. Durante la realización de esta reaco-  
20            ción, los componentes separados son dispersados o disueltos en por-  
ciones iguales del disolvente inerte. Ejemplos de dichos disolventes  
inertes que pueden emplearse son el agua, alcoholes de 1 a 6 carbo-  
nos, acetona y mezclas de ellos. Un preferido medio inerte es el al-  
cohol isopropílico. El componente alcalino es añadido lentamente al  
25            componente ácido mientras se agita la mezcla y se calienta suave-  
mente (no más de 50°C). Cuando toda la mitad básica ha sido añadida,  
se continua la agitación hasta que el pH de la mezcla de reacción  
es de 4 a 7. Luego se evapora el disolvente y se extrae el resi-  
duo con cloroformo, se seca y se lava con agua.

30            El poligalacturonato de dihidroquinidina se obtiene en  
forma de sólido blanco bronceado a crema, con un punto de fusión  
característico, cuyo análisis concuerda bien con sus valores teóri-  
cos de carbono, hidrógeno y nitrógeno. La molécula es algo higros-  
cópica, conteniendo dos moléculas de agua de hidratación. El espec-  
tro ultravioleta obtenido de este compuesto establece la presencia

281410



de la mitad de dihidroquinidina y tras su tratamiento con álcali acuoso se descompone dando un precipitado de la base insoluble de dihidroquinidina, mientras una solución ácida acuosa precipita la mitad de ácido poligalacturónico de una dispersión del compuesto.

5 El poligalacturonato de dihidroquinidina es ligeramente soluble en agua, pero insoluble en metanol, etanol, cloroformo y éter. El sabor amargo de la dihidroquinidina se modifica reaccionándola con ácido poligalacturónico. El compuesto es estable para ulterior fabricación farmacéutica.

10 El galacturonato de dihidroquinidina se obtiene mediante la interacción de proporciones estequiométricas de base de dihidroquinidina y ácido galacturónico en un medio inerte, tal como agua, alcanoles de 1 a 6 carbonos, o mezclas de ellos. La reacción se lleva a cabo en un adecuado recipiente de vidrio al que se añade primeramente una solución del ácido galacturónico y con ayuda de suave calor y agitación se añaden pequeños incrementos de base de dihidroquinidina. Cuando se ha añadido toda esta base, se calienta la solución a temperatura de reflujo, se deja enfriar a la temperatura ambiente y se aparta para su cristalización en un receptáculo de hielo.

15 El galacturonato de dihidroquinidina es un sólido cristalino de color bronceado a blanco que funde a 134-136°C. Es soluble en agua y alcohol e insoluble en éter y cloroformo. Aunque la solución acuosa se oscurece con su exposición al aire y la luz, es estable a efectos de composiciones farmacéuticas. Tiene el característico espectro ultravioleta de la dihidroquinidina y tras su tratamiento con álcali se descompone de manera que precipita la base de dihidroquinidina.

25 Cuando se desea utilizar estos nuevos compuestos terapéuticamente, pueden formularse en tabletas o cápsulas para administrar

30

281410



ción oral. La dosificación de estos compuestos es de 200 a 800 mg de una vez, para invertir la arritmia cardíaca, con una dosificación mantenida media de 200 a 400 mg diarios. Los compuestos son fácilmente asimilados y rápidamente absorbidos.

5                    Para una terapia parenteral puede utilizarse una solución de galacturonato de dihidroquinidina, administrándose una dosificación de 200 a 400 mg mediante inyección intramuscular o intravenosa. Aunque ha de tenerse cuidado cuando se utilice la inyección intravenosa, el compuesto posee suficiente falta de toxicidad local para usarse satisfactoriamente por vía intramuscular. En la práctica resultará adecuado disolver la necesaria dosis terapéutica en un volumen de 2 a 4 cm<sup>3</sup>, de manera que cada 2 cm<sup>3</sup> de solución contengan 200 mg de galacturonato de dihidroquinidina. Debe advertirse que las mismas dosis totales son necesarias para invertir arritmias cardíacas cuando estas drogas se administren por vías oral o parentéricas, de manera que la dosificación inicial requerida para invertir las arritmias sigue siendo de 200 a 800 mg de galacturonato de dihidroquinidina, con una dosis mantenida de 200 a 400 mg por día de la solución parentérica. El poligalacturonato de dihidroquinidina exhibe una inesperada solubilidad incrementada en líquidos acuosos. Aunque cabe esperar que la formación de un compuesto polímero haga al resultante producto insoluble en líquidos acuosos, se ha observado una condición contraria, en la que la solubilidad resultó ser superior al 5% y específicamente del 8,5% aproximadamente.

10

15

20

25                    El incrementado factor de solubilidad contribuye al más deseable efecto terapéutico observado con el poligalacturonato de dihidroquinidina en comparación con las propiedades terapéuticas de las antiguas sales de dihidroquinidina. Esta mejorada solubilidad permite una absorción más sostenida del compuesto a un ritmo más lento, facilitándose así el mejorado efecto terapéutico.

30

281410



Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de producción de los nuevos compuestos y su identidad.

Ejemplo 1

5 Se determina el equivalente de neutralización de una muestra de ácido poligalacturónico por titulación con álcali 1/10 normal.

10 En un matraz de fondo redondo y de tres cuellos, provisto de un agitador, un embudo cuenta-gotas y un condensador, se coloca 1 litro de mezcla al 50% en volúmenes de alcohol isopropílico y agua. A esto se añaden, con agitación, 100 g de ácido poligalacturónico y cuando se ha obtenido una completa dispersión, se añade lentamente el equivalente estequiométrico de alcaloide de dihidroquinidina disuelto en suficiente alcohol isopropílico. Se determina periódicamente el pH de la mezcla de reacción y ésta se calienta suavemente (por debajo de 50°C). Al cabo de unas 4 horas o cuando el pH se ha estabilizado entre los valores de 4 y 7, se interrumpe la agitación y se enfría la mezcla a 0°C y se filtra. Luego se evapora el disolvente bajo reducida presión (10 mm Hg) y se extrae el residuo con dos volúmenes de cloroformo y se seca. Luego se suspende el polvo seco en dos volúmenes al 50% de agua-etanol y se filtra. El polvo insoluble es secado, consistiendo en poligalacturonato de dihidroquinidina. El compuesto es de color bronceado a blanco y funde (con descomposición) a 205-207°C, poseyendo dos moléculas de agua de hidratación. La fórmula empírica del compuesto es  $G_{26}H_{36}N_2O_9 \cdot H_2O$ , con un peso molecular calculado de 556,54. El compuesto es insoluble en cloroformo, éter y metanol y ligeramente soluble en agua. Posee un característico espectro ultravioleta para la dihidroquinidina y un característico espectro infrarrojo que es diferente del de sus componentes o una mezcla de ellos. Su análisis concuerda bien con sus valores teóricos de carbono, nitrógeno e hidrógeno:

20

25

30

281410



Teoría: C, 56,1%; H, 7,2%; N, 5%

Observado: C, 55,87%; H, 7,09%; N, 4,66%

Ejemplo 2

5 En lugar del alcohol isopropílico descrito en el Ejemplo 1, puede emplearse, total o parcialmente, un miembro de la clase de los alcanoles conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, agua y mezclas de ellos, siendo iguales las demás operaciones y el compuesto obtenido es poligalacturonato de dihidroquinidina, que corresponde en todos los aspectos al descrito en el Ejemplo 1.

10 Ejemplo 3

15 Se prepara una solución conteniendo 200 g de ácido poligalacturónico en dos litros de mezcla al 60% de metanol-agua, con ayuda de un equivalente exacto de neutralización de hidróxido sódico. Se agita la solución y se le añade una solución consistente en un equivalente exacto de sulfato de dihidroquinidina (basado en el equivalente de neutralización determinado para el ácido poligalacturónico). Se disuelve el sulfato de dihidroquinidina en cantidad  
20 justamente suficiente de una mezcla al 60 en volúmenes de metanol y agua. Se calienta la mezcla a 60°C y después de que el pH de la solución se ha estabilizado dentro del valor de 4 a 6, se añade otro litro de metanol. Luego se enfría la mezcla a 0°C y se filtra. El disolvente es evaporado hasta secarse, se lava el residuo con dos porciones de 50 cm<sup>3</sup> de agua y se seca. El resultado de producto es poligalacturonato de dihidroquinidina, que funde a 205-207°C y corresponde en cada aspecto al obtenido en el Ejemplo 1.

25 Ejemplo 4

30 En lugar del sulfato de dihidroquinidina usado en el Ejemplo 3, puede emplearse en proporciones equimolares cloruro de dihidroquinidina, bromuro de dihidroquinidina y nitrato de dihidroquinidina.



28410

5 En lugar del hidróxido sódico usado para neutralizar el ácido poligalacturónico en el Ejemplo 3, puede emplearse en concentraciones equimolares un hidróxido, carbonato y bicarbonato metálicos en el que el peso molecular del ion metálico sea inferior a 55, como por ejemplo litio, potasio, calcio, magnesio y aluminio.

Ejemplo 5

10 A una solución de 1/10 molécula-gramo de ácido galacturónico disuelto en 500 cm<sup>3</sup> de alcohol isopropílico se añade exactamente 1/10 de molécula-gramo de dihidroquinidina. Se agita la mezcla y se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas y se evapora el disolvente hasta secar bajo reducida presión. Se extrae el residuo con cloroformo y se seca. El resultante producto es galacturonato de dihidroquinidina, que funde a 134-136°C y es una sustancia cristalina bronceada a blanca soluble en agua y metanol, etanol, acetona  
15 e insoluble en cloroformo y éter. El espectro ultravioleta es característico para la dihidroquinidina y el compuesto se descompone mediante álcali para resultar en un precipitado insoluble de base de dihidroquinidina.

Ejemplo 6

20 En lugar del alcohol isopropílico usado, puede emplearse un miembro del grupo de alcoholes que contenga de 1 a 6 átomos de carbono, agua y mezclas de ellos. El resto de las operaciones es igual y el resultante producto idéntico al obtenido en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7

25 A una solución de 1 molécula-gramo de galacturonato sódico disuelto en 1 litro de etanol se añade una molécula-gramo de cloruro de dihidroquinidina disuelta en 1 litro de etanol, y 500 mg de polvo de cobre. Se agita la mezcla y se calienta a unos 60°C. Se  
30 forma un abundante precipitado al avanzar la reacción y al cabo de

281410



4 horas se interrumpe la agitación, se filtra la mezcla y se evapora el disolvente hasta secar. El residuo es extractado con 25 cm<sup>3</sup> de cloroformo, secado y disuelto en cantidad justamente suficiente de alcohol isopropílico caliente. Se filtra la solución y se aparta para cristalizar en un receptáculo de hielo. Los cristales son recogidos sobre un filtro, secados y fundidos a 134-136°C y corresponden a galacturonato de dihidroquinidina.

5

Ejemplo 8

En lugar del galacturonato sódico empleado en el Ejemplo 7, puede usarse en cantidades equimolares un hidróxido, carbonato y bicarbonato metálicos, en el que el peso molecular del ion metálico sea inferior a 55, como por ejemplo litio, potasio, calcio, magnesio y aluminio.

10

En lugar del cloruro de dihidroquinidina usado en el Ejemplo 7, pueden emplearse en cantidades equimolares sulfato de dihidroquinidina, nitrato de dihidroquinidina y bromuro de dihidroquinidina.

15

Cuando se desee utilizar terapéuticamente poligalacturonato de dihidroquinidina, puede administrarse en forma de tableta, cápsula o supositorio, con una dosificación unitaria de una concentración de 200 a 800 mg de poligalacturonato de dihidroquinidina, una a cuatro veces por día, según las necesidades del paciente.

20

Cuando se desee preparar una tableta de poligalacturonato de dihidroquinidina, se mezcla el compuesto con una cantidad igual de diluyente, como por ejemplo lactosa, sacarosa, fécula de patata o fécula de maiz y se granula a través de una criba de malla No. 16 con una solución granuladora tal como una solución al 5% de gelatina, solución al 0,5% de acacia o solución al 0,5% de tragacanto. Una vez secada la granulación, se añaden adecuados agentes lubricantes, tales como estearato magnésico, y el conjunto se com-

25

30

281410



5 prime en forma de adecuadas tabletas, de manera que cada una contenga de 200 a 400 mg de poligalacturonato de dihidroquinidina. Debe advertirse que cuando se desee una tableta que contenga 400 mg de poligalacturonato de dihidroquinidina, es necesario reducir proporcionalmente la cantidad de diluyente a añadir. Así, para una tableta de 400 mg de poligalacturonato de dihidroquinidina, la cantidad de diluyente usada es de 1 parte por cada 4 partes de poligalacturonato de dihidroquinidina.

10 La mezcla granulada puede elaborarse en un tamaño menor de partícula que se preste a la fabricación de cápsulas. En este caso, la granulación humedecida es reelaborada pasándola a través de una criba de malla No. 40 y mezclando las partículas con lubricantes adecuados, como por ejemplo estearato magnésico, filtrándose y alojándose en cápsulas del tamaño y forma apropiados, de manera que  
15 cada una contenga de 200 a 800 mg de poligalacturonato de <sup>di</sup>hidroquinidina.

20 Cuando se deseen los supositorios como forma de dosificación terapéutica, pueden prepararse dispersando el compuesto, poligalacturonato de dihidroquinidina, en un vehículo adecuado, por ejemplo manteca de coco o glicoles polietilénicos (conocidos en el comercio por "carbowax"), de manera que cada supositorio contenga de 200 a 800 mg de poligalacturonato de dihidroquinidina.

25 En lugar del poligalacturonato de dihidroquinidina usado anteriormente, puede emplearse en cantidades equivalentes galacturonato de dihidroquinidina para preparar tabletas, cápsulas o supositorios.

30 Cuando se desee una solución acuosa inyectable de galacturonato de dihidroquinidina, se prepara la solución de manera que la concentración de galacturonato de dihidroquinidina sea de 200 a 400 mg por 2 cm<sup>3</sup> de solución.



281410

5 Usando una técnica aséptica, la cantidad correcta de galacturonato de dihidroquinidina se disuelve en 3/4 del volumen total requerido de agua para inyección. Puede utilizarse un calor suave para conseguir la solución, pero esto no es necesario. Cuando se ha disuelto todo el galacturonato de dihidroquinidina, se filtra la solución a través de un filtro bacteriológico y se añade más agua para inyección, de manera que el volumen final contenga de 200 a 400 mg de galacturonato de dihidroquinidina por 2 cm<sup>3</sup> de solución. Luego se envasa la solución en ampollas de vidrio de ámbar y pueden esterilizarse mediante uso del autoclave.

10 Se observará que 200 a 400 mg de poligalacturonato o galacturonato de dihidroquinidina administrados cada 2 horas durante 5 dosis, invertirán la arritmia a un valor de seno normal en un número preponderante de pacientes. Una dosis mantenida de 200 a 400 mg por día del respectivo compuesto seleccionado puede establecerse luego para sostener los efectos terapéuticos observados.

15 Cuando no haya urgencia en obtener una reversión de la arritmia, puede prescribirse al paciente una dosificación de 200 a 400 mg del compuesto seleccionado, tres o cuatro veces al día, durante un período de dosificación, se aumenta en 200 mg la dosificación diaria del compuesto seleccionado, durante un período adicional de dos días, con subsiguientes incrementos de 200 mg del compuesto por día después de intervalos similares, hasta que se consiga un ritmo de seno normal.

20 Un régimen mantenido de 200 a 400 mg por día del compuesto seleccionado, por ejemplo poligalacturonato o galacturonato de dihidroquinidina, se establece para sostener los resultados terapéuticos conseguidos. La utilización de este procedimiento mas lento para invertir la arritmia cardíaca resultará satisfactorio en un número preponderante de pacientes que son refractarios a otras formas

25

30

28,410



de terapia antiarrítmica.

5 Debe entenderse que lo que antecede no tiene carácter limitativo, salvo en el sentido expuesto en las siguientes reivindicaciones, siendo la anterior descripción exclusivamente ilustrativa de la invención.

REIVINDICACIONES

10 1. Método de preparación de poligalacturonato de dihidroquinidina, caracterizado por la disolución de ácido poligalaoturónico en un disolvente hidro-alcohólico y la mezola del mismo con una solución de dihidroquinidina en un disolvente orgánico compatible para reaccionar ambas soluciones, la evaporación del disolvente y la recuperación del residuo seco.

15 2. Método de preparación de poligalacturonato de dihidroquinidina según la reivindicación 1, caracterizado por la disolución de ácido poligalacturónico en un disolvente hidro-alcohólico en el que la mitad alcohólica es un aloanol que contiene de 1 a 6 carbonos, la neutralización de dicha solución con un peso equivalente exactamente gramomoleoular de un compuesto seleccionado del grupo consisten  
20 te en hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos metálicos, hasta un peso molecular de 55, y la mezcla con dicha solución de otra en uno de dichos alcoholes inferiores de 1 peso equivalente gramomoleoular de un compuesto seleccionado del grupo de sales ácidas inorgánicas de dihidroquinidina que sean capaces de entrar en una doble reacción  
25 de descomposición en el resultante medio hidro-alcohólico, la evapoe ración de dicho disolvente y la recuperación del resultante residuo seco.

30 3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita "METODO DE PREPARACION DE POLIGALACTURONATO DE DIHIDROQUINIDINA".

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria,

28.410



que consta de catorce páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 de octubre de 1962

ALFONSO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Alfonso', is written below the typed name and 'P.P.'.