



294459

294459

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PREPARADOS DE SAPO-
NINA DE ALTO VALOR TERAPEUTICO", a favor de la firma alemana
DR. MADAUS & CO., residente en KOLN-MERHEIM (Alemania)
Ostmerheimer Strasse 198.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un proceso de fabrica-
ción de valiosos preparados terapéuticos de Saponina es-
pecialmente de elaboraciones sólidas resorbibles, después
del tratamiento por vía bucal en el conducto gastro-intes-
tinal, y de soluciones de inyección de triterpeno-saponina
de caracter ácido preparables sin formación de sal.

5.

Al empleo terapéutico de triterpeno-saponina,
especialmente la que posee carácter ácido, como por ejem-
plo, escina de la clase esculus y ácido de prímula de
la clase prímula, se opone la dificultad de que, como
ácido libre cristalizado, es muy difícilmente soluble

10.



294459

en agua. Además, tales soluciones tienen tendencia a la formación de micelas, perceptibles por la concentración del micelio cortical (C M C).

5. Es sabido que las solubilidades en agua pueden ser determinadas por adición de un compuesto generador de sales, por ejemplo, iones alcalinos o bases orgánicas, como oxi-alquileminas, alcaloides o en general, compuestos orgánicos conteniendo nitrógeno de elevada basicidad; adición efectuada en proporciones estequiométricas o aproximadamente estequiométricas.
- 10.

Se ha visto, sin embargo, que tales soluciones debido a la esterilización, experimentaban una merma en su actividad biológica.

15. Los preparados a base de las llamadas sales de saponina en solución acuosa, según norma farmacológica (norma de además en pata de rata), presentan ciertamente, al administrarlas por vía parenteral un efecto antiexsudativo, pero no, si se administran por vía enteral u oral, de lo cual se deduce que su empleo por vía oral no tiene objeto debido a la falta de reabsorción.
- 20.

25. El objeto fundamental de la invención estriba en hacer terapéuticamente utilizable la saponina ácida sin formación de sales, por lo tanto soluble en agua, para aplicarla por inyección, y ante todo también reabsorbible por vía enteral, esto es, apropiada para uso por vía bucal.

30. Continuando el estudio del problema, se intentó primeramente disminuir el tamaño de las partículas de la triterpeno-saponina en molinos de bolas y en los de chorro. Pero aún cuando pulverizaciones hasta



5 micras dan lugar a elevadas velocidades de disolución, no se obtuvo ningún aumento sensible en la cantidad disuelta. Tampoco dió mejor resultado la pulverización en molino de cilindros.

5. En cambio, pulverizaciones efectuadas en un almirez de ágata o de porcelana dura, dió el sorprendente resultado de una súbita intensificación de la solubilidad. Así por ejemplo, la solubilidad en agua de la escina cristalizada es de un 0,01%. Después del

10. proceso de pulverización en molino pendular de rodillos cónicos durante un tiempo, por lo menos, de 50 horas, la solubilidad aumenta hasta más del 2%, por lo tanto equivale a más de 200 veces. La explicación de tan intenso e inesperado aumento de la solu-

15. bilidad se encuentra al comparar los diagramas de Röntgen.

Los citados diagramas obtenidos del modo conocido, de las llamadas saponinas cristalinas, muestran por evaluación con el goniómetro de Röntgen unas interferencias detalladas y de fuerte intensidad, lo que es indicio de una estructura cristalina bien conformada (figura 1).

20. Se trata aquí, por regla general de cristales laminares con distancias a los planos reticulares grandes, en proporción, y perpendiculares al plano de las laminillas así por ejemplo los cristales de escina, ópticamente, son biaxiales positivos. El ángulo de los ejes llega a unos 50°. En este estado la solubilidad de la escina es reducida.

25. En cambio el diagrama Röntgenográfico de la sapo-



- nina pulverizada en el molino pendular con ayuda del goniómetro de Röntgen muestra solamente una débil curvatura del substrato (figura 2), lo que significa que la saponina, debido a la manipulación, se ha transformado en el estado amorfo de Röntgen y a esta circunstancia debe la acentuada elevación de su solubilidad.
- 5.

- La manipulación desintegradora de la estructura de la red cristalina, necesaria para provocar el amorfismo de Röntgen, presupone un esfuerzo constante que no se produce en el molino de bolas ni en el de chorro pero si en el mortero o en el molino pendular con rodillos cónicos. No obstante, también puede conseguirse en el molino de cilindros, pero solamente cuando los cilindros giran a velocidades distintas. Así pues, lo esencial para el efecto observado no es la dispersión (tamaño de las partículas) sino la desintegración de la estructura reticular.
- 10.
- 15.

- Según esto, para la obtención de preparados de saponina de valor apreciable, según la invención, la triterpeno-saponina, preferentemente la de carácter ácido, se ha de someter a un tratamiento mecánico prolongado, con esfuerzos cortantes, que destruye la estructura de su red cristalina, hasta que se transforme en el estado amorfo de Röntgen, lo que se conoce por el notable aumento de la solubilidad en agua.
- 20.
- 25.

- Esta transformación de una propiedad física con supresión de las fuerzas propias de la estructura reticular, no se conocía hasta ahora en las saponinas. Se comprende que tales soluciones de saponina de reticulado amorfo, no se presentan solu-
- 30.

294459



- ciones en el sentido clásico según Gay Lussac. Con arreglo a lo anterior, hasta la supresión del equilibrio termo-dinámico, según la concentración se requireren tiempos diversos. Sin embargo, se consigue obtener el estado en solución de la saponina solubilizada del modo citado anteriormente, cuando (según una propuesta ulterior de la invención) se añaden sustancias retardantes que forman con la saponina una molécula compleja y por ese medio la recristalización de las soluciones.

5. Si a una solución meta-estable preparada a base de saponina en estado amorfo de Röntgen por molturación, se le añade como componente secundario, por ejemplo, adenina, debido a la formación de un compuesto de adición molecular, las soluciones permanecen al momento estables de modo ilimitado. En el mismo sentido actúa una adición de adenosin. En ambos casos no se trata de la formación de una sal entre dos componentes: la saponina en estado de solución mesonofa y la adenina o la adenosina, sino de la formación de un complejo molecular de adición, que puede comprobarse por mediciones potenciométricas.

10. Efectos análogos se logran también, cuando se añade a la Triterpen-saponina antes del tratamiento en el molino pendular, adenina o adenosina en forma sólida, con lo que la revisión de la triterpeno-saponina en estado amorfo de Röntgen se enlaza simultáneamente por vía tótoquímica con la formación de un compuesto de adición molecular. Disolviendo el producto de la reacción en agua, resultan, asimismo, so-

294459



luciones estables.

- También con el empleo de componentes de otras especies químicas, por ejemplo, glucósidos de tipo flavonoide se obtienen los mismos efectos, Se ha demostrado que pueden prepararse también complejos o poli-
5. aductos entre saponinas llevadas al estado amorfo de Röntgen, como ácido de primula o escina y glucósidos del tipo flavanoide, con preferencia Hesperidina, rutina, quercitrina y otros. En estos casos se supone que la transformación es por vía topoquímica. Además, es conveniente proceder de modo que ambos compuestos conjuntamente, es decir, saponina y glucosido sean
 10. trabajados mediante el proceso mecánico descrito anteriormente, mediante el cual la triterpeno-saponina es transformada, en el estado de amorfismo reticular con formación simultánea del complejo con el glucósido flavonorde. Preparado en esta forma dicho complejo puede hacerse soluble en agua a pesar de que sus componentes por separado son prácticamente insolubles.
 15. Las soluciones de este complejo presentan opalescencia, sin embargo, se mantienen estables durante mucho tiempo.

- Es de advertir que, aun después de liofilización de soluciones de los complejos antes citados la solubilidad en agua o el estado de dispersabilidad espontánea en agua, permanece inalterado. Los nuevos preparados de saponina descritos, según la presente invención, poseen valiosas propiedades terapéuticas. Son apropiados como medicamentos tanto para ser aplicados por inyección
25. como por vía bucal.
 - 30.

294459



Para la inyección parenteral, es apropiada, por ejemplo, una solución de escina-adenina, preparada según las directrices de la invención, y para el uso por vía bucal con reabsorción en el conducto gastrico-intestinal, un preparado obtenido según la invención, de escina con amorfismo de Röntgen o un complejo de escina-hesperidina.

Hasta ahora, la triterpeni-saponina era inapta para uso por vía oral, por no ser reabsorbible, pero por su transformación, según el invento, al estado amorfo de Röntgen, se ha logrado hacerla reabsorbible por vía enteral y con ello, por primera vez, ofrece la posibilidad de realizar una terapia eficaz, también por vía bucal. El sorprendente resultado de su acción paralizante del desarrollo del edema en el test de la pata de rata ha sido corroborado por una serie de ensayos y asegurado estadísticamente.

Se pudo medir las tumefacciones de las patas, dando una inyección interplantar de 0,1 m/mg. de una solución de ovalbúmina al 2% en una pata trasera 16 horas antes de esta provocación de edema, los animales recibieron una sola vez por vía oral 5 m/mg. por kg de escina o de escina-hesperidina en estado amorfo de Röntgen y presentaron una tumefacción de la pata considerablemente reducida. La paralización del edema comprobada por medidas comparativas una hora después de su provocación, ascendió, con escina amorfa a 28% y con escina-hesperidina, 35%. (Dosis por vía bucal de escina cristalina y hasta las soluciones preparadas de escinato sódico no producen

294459



ninguna detención del edema).

5. Como en ulteriores ensayos fué comprobado casi el mismo efecto anti-exsudativo, así como una retención del edema de un 30%, cuando los animales recibieron por vía intravenosa 0,3 m/mg por kg de escinato sódico (de escina cristalina) la cuota de reabsorción enteral en las ratas alcanzó un 66% de la dosis de preparados amorfos de escina o de escina-hesperidina administrada por vía oral.

10. Esta elevada cuota de reabsorción de los preparados con amorfismo de Röntgen es tan asombrosa, porque en las soluciones de escinato sódico obtenidas de la escina cristalizada, después de administrar dosis por vía oral, a pesar de la buena solubilidad, ninguna reabsorción ha podido ser determinada.

20. A los ensayos experimentados sobre animales corresponden también los buenos resultados clínicos por primera vez se ha podido lograr por vía oral con escina, así como con la ayuda de los preparados en estado amorfo de Röntgen, según la invención, Como dosis por vía bucal muy activa puede indicarse por ejemplo 1 o 2 grageas de escina-hesperidina con un contenido de 10 m/gr de escina amorfa.

E J E M P L O 1

25. 50 g de escina cristalizada se trituren en un molino pendular de rodillos cónicos (ágata, porcelana dura) durante 50 horas. El efecto de la destrucción re-

294459



ticulada se ensaya en agua mediante la prueba de solubilidad. Deben disolverse a temperatura ambiente por lo menos 2 partes de la seponina así tratada en 100 partes de agua.

5. EJEMPLO 2

50 g de ácido de primula cristalizado se tratan y ensayan según el ejemplo 1. Debe disolverse a temperatura ambiente por lo menos 1 parte de la seponina así tratada en 100 partes de agua.

10. EJEMPLO 3

2,0 g de escina tratada según el ejemplo 1, se disuelven a temperatura ambiente en 1 litro de agua destilada o bidestilada y a esta solución se añade asimismo a temperatura ambiente 1,8 g de adenina. Resulta una solución transparente y estable. Esta solución puede esterilizarse.

19.

EJEMPLO 4

1 g de ácido de primula tratado según el ejemplo 2 se disuelve a temperatura ambiente en 1 litro de agua destilada o bidestilada y esta solución se trata, asimismo a temperatura ambiente con 0,9 g de adenina. Resulta una solución transparente y estable. Esta solución puede esterilizarse.

25.



E J E M P L O 5

5. La escina tratada según el ejemplo 1 se disuelve según el ejemplo 3 y se añade a esta solución en lugar de adenina, 3 g de adenosina. Resulta una solución transparente y estable. Esta solución puede esterelizarse.

E J E M P L O 6

10. 50 g de escina cristalizada y 45 g de adenina se trituran según el ejemplo 1. El efecto de la reacción topoquímica se ensaya en agua mediante la prueba de solubilidad. Deben disolverse 0,38 partes del producto de reacción en 100 partes de agua.

E J E M P L O 7

15. 50 g de escina cristalizada y 75 g de adenosina se tratan y ensayan según el ejemplo 6. Deben disolverse 0,5 partes del producto de reacción en 100 partes de agua.

E J E M P L O 8

20. 50 g de escina cristalizada y 15 g de hesperidina se trituran según el ejemplo 6. El efecto de la reacción topoquímica se ensaya mediante la siguiente determinación de hesperidina.



294459

30 mg del producto reaccional se disuelven en 125 cc de agua. La solución se enturbia apalascante.

50 cc de esta solución se tratan con 50 cc de solución de hidróxido potásico 0,2n y se calienta durante

5. 5 minutos en baño maria de 100°. Seguidamente se determina la extinción a $\lambda=360$ milimicras.

= . . =

294459



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente alemana M 55 118 IVa/30 h del 14.12.62 y de la solicitud de patente suiza n° 14 887/63 del 6.12.1963 existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la fabricación de preparados de saponina de alto valor terapéutico, en especial de elaboraciones sólidas resorbibles, después del tratamiento por vía bucal en el conducto gastro-intestinal, y de soluciones de inyección de triterpeno-saponina de carácter ácido preparables sin formación de sal, caracterizado porque triterpeno-saponina cristalina, de preferencia las de carácter ácido, como por ejemplo escina o ácido de primula se someten largamente a una elaboración mecánica que destruyen su construcción de red cristalina mediante fuerza de tracción, hasta que se transforman en el estado amorfo a los rayos Röntgen, que es reconocible en la elevación considerable de la solubilidad en el agua.

10.

15.

2. Procedimiento, según lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por una materia que forma con la saponina un complejo molecular y porque se adiciona en las soluciones materias inhibidoras de la cristalización.

20.

294459



3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se utiliza para la elaboración mecánica, molinos pendulares de rodillos cónicos de ágata, porcelana, acero u otro, dispositivos trituradores que desarrollan fuerza de tracción.
- 5.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, 2 o 2, caracterizado porque de la saponina, tras su transformación en el estado amorfo a los rayos Röntgen, se elabora una solución acuosa y a efecto de su estabilización, se produce, con la saponina disuelta por adición de adenina o adenosina, una formación compleja molecular.
- 10.
5. Procedimiento, según lo definido en la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque la formación del complejo molecular se provoca topográficamente en la forma que la saponina cristalina se somete simultáneamente con una materia adecuada para ello, como por ejemplo adenina, adenosina o glicosidos del tipo flavonoideo como por ejemplo hesperidina, a la elaboración destructiva de la construcción de red del cristal.
- 15.
- 20.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque se constituye una solución inyectable de escina-adenina, preparada de elaboración destructiva de la construcción de red del cristal por medio de fuerzas de tracción, de cristales de escina hasta el estado amorfo a los rayos Röntgen reconocible al aumentar la so-
- 25.

294599



5. lubilidad al agua en forma considerablemente importante y por disolver el material así producido con una adición de 70 al 90% de adenina en una concentración de la dosis correspondiente requerida cada vez de hasta 4 g de escina por litro de agua destilada.

10. 7. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque se constituye una elaboración reabsorbible de escina-hesperidina en forma sólida y también en pastillas, preparada mediante trituración de 100 partes de escina cristalizada con 1 a 30 partes de hesperidina y mediante elaboración destructiva mediante fuerzas de tracción de la construcción de red del cristal de la mezcla hasta el estado amorfo a los rayos Röntgen reconocible al aumentar la solubilidad al agua en forma considerablemente importante.

15.

8. Procedimiento para la fabricación de preparados de saponina de alto valor terapéutico.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de dos láminas de dibujos.

Madrid a 12 de Diciembre de 1963

Dr. Madans & Co.

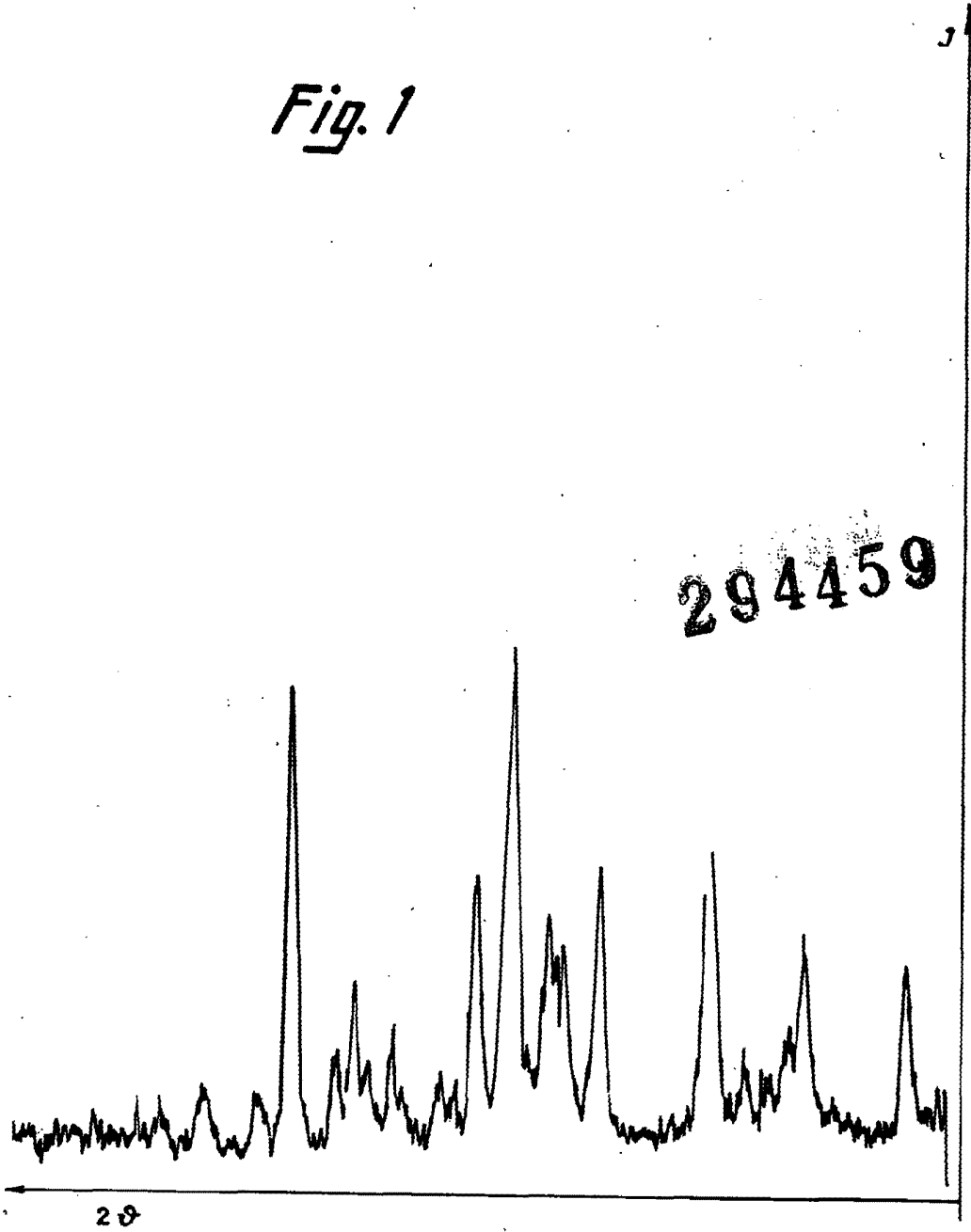
P.a.

JAIME ISERN

P. P.



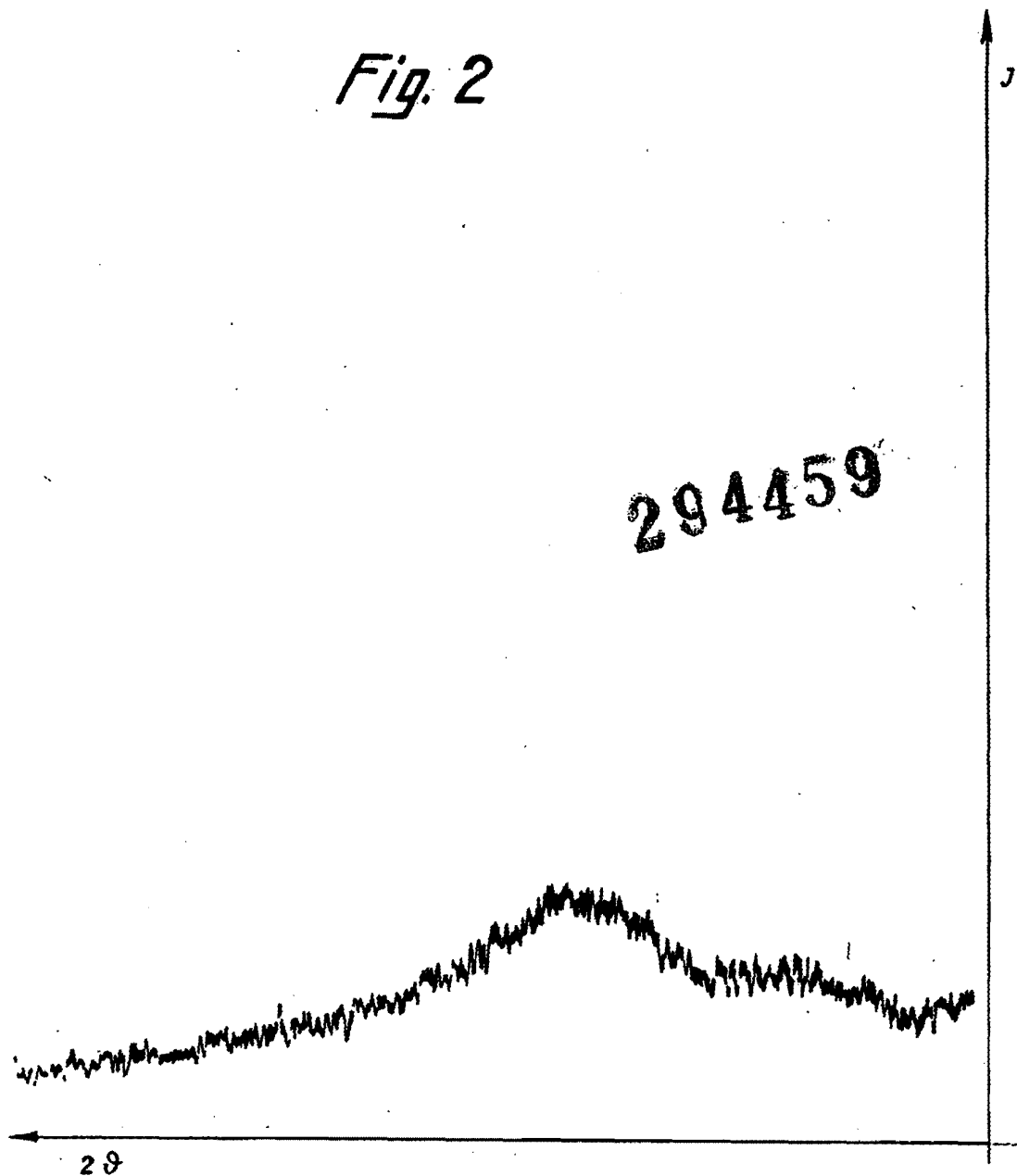
Fig. 1



Madrid, 12 DIC. 1963
p.p. Jaime Isern
Jaime Isern



Fig. 2



294459

Madrid, 92 DIC. 1963
p.p. Jaime Isern