



295779

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA SAL AMINOCARBOHIDRATO DOTADA DE PROPIEDADES ANTIRREUMATICAS, ANTIARTRITICAS Y ANTIARTRÓNICAS", a favor de la firma italiana BOTTA RESEARCH LABORATORIUM, de San Fruttuoso di Monza (Milan), Italia.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar compuestos antirreumáticos, antiartríticos y antiartrónicos.

- Se ha descubierto que una serie de sales de
5. aminocarbhidrato simple o polimerizado son sorprendente-  
mente eficaces en terapéutica contra las enfermedades reumá-  
ticas, artríticas o artrónicas, tanto agudas como crónicas,  
y todas las manifestaciones patológicas que se derivan de  
dichas enfermedades. Ejemplos de tales aminocarbhidratos
  10. son la galactosemina, la condrosamina y más particularmente

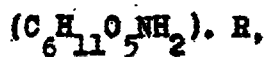


295779

la glucosamina.

- La glucosamina base o clorhidrato es un compuesto que se ha conocido durante considerable tiempo y que se ha empleado hasta ahora como agente coadyuvante a la absorción de las tetraciclina y antibióticos semejantes y como agente contra los parásitos intestinales. No se había imaginado nunca que esa substancia fuera eficaz como antirreumático; por otra parte, como se verá en lo que sigue, esta actividad es casi inexistente en el clorhidrato de glucosamina, al revés de otras sales proporcionadas por este invento.

El invento está más particularmente a las sales de glucosamina de la fórmula general



- donde R es un ácido orgánico o inorgánico distinto del ácido clorhídrico,

las cuales pueden ser inertes o poseer eficacia terapéutica inherente en el campo de las afecciones reumáticas, artríticas o artrósicas, tanto agudas como crónicas.

- Los ácidos que siguen son más particularmente aptos: ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido láctico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido málico y ácido antipiridin-4-carboxílico. Las sales de glucosamina de estos ácidos son sorprendentemente eficaces y suficientemente solubles en agua y en los medios acuosos biológicos para preparar a base de ellas productos en forma de comprimidos, cápsulas o supositorios o soluciones para



295779

inyección intravenosa o intramuscular.

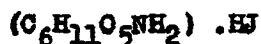
La toxicidad aguda de ciertas sales de la clase anterior, que se ha determinado por inyección intravenosa en ratones blancos, es la siguiente:

5. Sulfato de glucosamina



2400 mg/Kg

Yodhidrato de glucosamina



3000 mg/Kg

Salicilato de glucosamina

10.  $(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{NH}_2) \cdot \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COOH}$

1600 mg/Kg

Fosfato de glucosamina



3200 mg/Kg

15. En ensayos de inhibición para el edema inducido mediante dextrano en la pata de una rata blanca, se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla 1.



= 5 =

295779

PARLA 1

Hora	Tratamiento con sulfato de glucosamina			Tratamiento con salicilato de glucosamina		
	Valores arbitrarios	% de inhib.	Valores arbitrarios	Valores arbitrarios	% de inhib.	Valores arbitrarios
5.	4,0 ± 0,17 (4,4 - 3,6)	2,5 ± 0,25 (3,0 - 2,0)	38%	3,3 ± 0,31 (4,0 - 2,6)	18%	2,5 ± 0,19 (2,9 - 2,1)
2a	-	-	-	3,4 ± 0,29 (4,1 - 2,7)	37%	3,4 ± 0,29 (4,1 - 2,7)
10.	3,8 ± 0,23 (4,4 - 3,2)	2,5 ± 0,18 (2,9 - 2,1)	35%	2,8 ± 0,22 (3,3 - 2,3)	26%	2,0 ± 0,21 (2,5 - 1,5)
4a	-	-	-	3,3 ± 0,25 (,9 - 2,8)	46%	3,3 ± 0,25 (,9 - 2,8)
15.	2,9 ± 0,21 (3,4 - 2,4)	1,6 ± 0,22 (2,1 - 1,1)	45%	2,0 ± 0,24 (2,5 - 1,5)	32%	1,2 ± 0,25 (0,6 - 1,8)
6a	-	-	-	2,3 ± 0,17 (2,7 - 1,9)	56%	2,3 ± 0,17 (2,7 - 1,9)

= 4 =



295779

5. Se efectuaron además pruebas comparativas para el latirismo experimental. El latirismo es una forma de artrosis inducida en los conejos o las ratas por substancias deteriorantes del colágeno, que se caracteriza, entre otras cosas, por lesiones osteocartilaginosas de la columna vertebral y de los miembros, contra los cuales ningún medicamento habia dado antes resultado.

Los resultados de estas pruebas están expuestos en la Tabla 2.

10.

TABLA 2

	Substancia	Número de animales tratados	Aparición de artrosis	No aparición de artrosis
15.	Clorhidrato de glucosamina	16	13	3
	Sulfato de glucosamina	21	2	19
20.	Yodhidrato de glucosamina	19	1	18
	( 1/2 sulfato de glucosamina + 1/2 yodhidrato de glucosamina	21	--	21
25.	Salicilato de glucosamina	19	3	16
	Fosfato de glucosamina	20	8	12



295779

Estos resultados, que además se comprobaron adicionalmente por radiografía, demuestran claramente la eficacia de las sales mejoradas en comparación con el clorhidrato de glucosamina, cuya actividad antiartrósica es casi

5. inexistente.

Se descubrió además la sorprendente actividad de la asociación en partes iguales de sulfato de glucosamina e yodhidrato de glucosamina, superior, por ejemplo, a la del salicilato.

10. Se efectuaron tratamientos en el hombre empleando sulfato, yodhidrato, fosfato y salicilato de glucosamina y con una preparación que contenía sulfato e yodhidrato en partes iguales. A título de ejemplo, la Tabla 3 expone los resultados obtenidos con esta última preparación, que se

15. administró por inyección intravenosa e intramuscular.

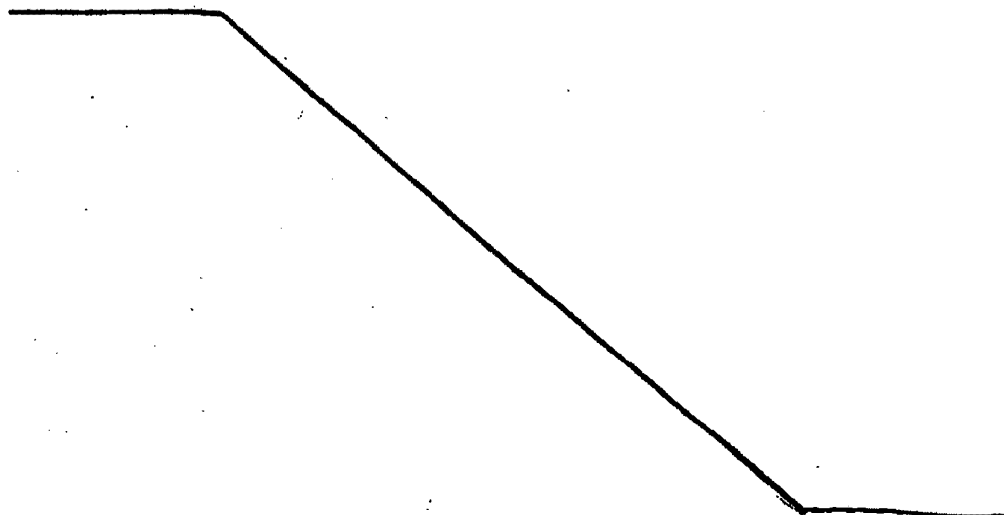




TABLA 3

295779

5

	Diagnóstico	% total	Juicio clínico			
			excelen- te	bueno	mediano	nulo
	Artrosis lumbosacra	100	75	19	--	6
	Artrosis coxofemoral	100	41	50	9	--
10.	Artrosis cervical	100	85	15	--	--
	Poliartropatías difusas	100	58	28	14	--
15.	Espondiloxartrosis, escoliosis, osteoartrósis dorsal	100	66	34	--	--
	Algias ciáticas	100	30	28	20	24
	Artrosis vertebral	100	35	25	20	--
20.	Pariartritis húmeroescapular	100	32	58	10	--
	Artrosis del hombro	100	35	40	--	25
25.	Artrosis de la rodilla	100	25	50	15	10



295779

En el curso de la experimentación clínica en el hombre, se comprobó que:

- 5. - el sulfato y el yodhidrato de glucosamina son particularmente eficaces en el tratamiento de las formas subagudas y crónicas;
- el salicilato de glucosamina es particularmente eficaz en el tratamiento de las formas agudas y las afecciones colaterales consiguientes derivadas de ellas, como cefalea, etc.;
- 10. - el fosfato de glucosamina es particularmente eficaz en los trastornos de los procesos de osificación.

Para obtener los resultados antes referidos, las sales deben tener un grado de pureza extraordinariamente alto.

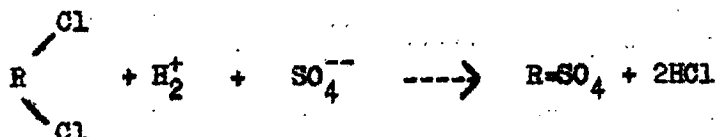
- 15. En consecuencia, el procedimiento de este invento comprende el colocar el clorhidrato de un aminocarbhidrato en condiciones de cambio de iones con una resina de cambio aniónico, acondicionada por medio del ácido o de la sal mineral del ácido con que el aminocarbhidrato debe formar la sal deseada.
- 20.

A título de ejemplo, para obtener salicilato de glucosamina se emplea una resina aniónica que contiene por ejemplo un compuesto de la fórmula  $R.Cl_2$ , acondicionada (regenerada) por medio de una solución acuosa de iones sulfí-

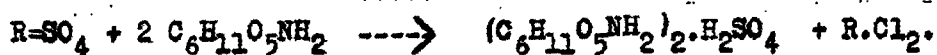


295779

ricos, en virtud de la siguiente reacción:



5. Después de lavar la resina con agua destilada, se efectúa un contacto de cambio con una solución de clorhidrato de glucosamina, dando lugar a la reacción siguiente:

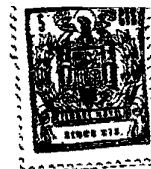


10. Más detalles sobre los métodos aparecen en los ejemplos que siguen.

EJEMPLO 1

15. Se regenera en una columna, por medio de una solución acuosa normal (1-n) de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a la velocidad de unos 500 cc/hora, una resina cambiadora del tipo mencionado antes. Después de lavar la resina con agua destilada, se hacen pasar por la columna, a la velocidad de unos 300 cc/hora, 1400 cc de una solución 0,3-n de clorhidrato de glucosamina.

20. La solución efluente de la columna se recoge y concentra en vacío y a 45°-52°C hasta un volumen de 200 cc, se mezcla con 200 cc de acetona y luego se lleva la mezcla hasta sequedad. Resulta un producto cristalino, que se lava con alcohol etílico. Se obtienen alrededor de 90 g



295779

de cristales blancos o ligeramente teñidos de amarillo, que funden a 115°-112°C, con descomposición a 127°C. El análisis centesimal revela que el producto es sulfato de glucosamina.

5. EJEMPLO 2

Se sigue el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, pero se regenera la resina por medio de una solución normal de NaJ.

10. Esto proporciona 110 g de cristales blancos o ligeramente teñidos de amarillo, fundentes a 188-190°C. En este caso el producto es yodhidrato de glucosamina.

EJEMPLO 3

15. Se sigue el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, pero se regenera la resina por medio de una solución de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

El resultado es un producto cristalino, blanco y muy soluble en agua, que funde a 195°C; el análisis centesimal revela que el producto es fosfato de glucosamina.



NOTA

295779

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana N° provisional 1104/63 del 18 de Enero de 1963.

5. 1. Procedimiento para preparar una sal aminocarbohidrato dotada de propiedades antirreumáticas, antiartríticas y antiartrósicas, caracterizado porque comprende el clorhidrato de dicho aminocarbohidrato en contacto de cambio de iones con una resina cambiadora de iones de carácter aniónico, previamente acondicionada con el ácido, o una sal mineral de este último, destinado a formar dicha sal aminocarbohidrato.
10. 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el aminocarbohidrato es la glucosamina.
15. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la 2, caracterizado por el hecho de que el ácido se elige en el grupo constituido por el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido yodhídrico, el ácido salicílico, el ácido acetilsalicílico, el ácido láctico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido tartárico, el ácido málico y el ácido antipiridin-4-carboxílico.
- 20.



295779

4. Procedimiento para preparar una sal aminocarbhidrato dotada de propiedades antirreumáticas, antiartríticas y antiartrósicas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, para Madrid a 17 de Enero de 1964

ROTTA RESEARCH LABORATORIUM

p. a.

JAIME ISERN

C. D.