

21 SET 1964

- 2 -

10 A todo antimitótico debe exigírsele dos condiciones indispen-
sables y previas, para su utilización sistemática en la clínica
humana:

1.) Que por su constitución química y por las pruebas expe-
rimentales a que haya sido previamente sometido, demuestre que
existe una base científica seria, para su empleo como antitumoral.

15 2.) Que los controles biológicos y la propia utilización quí-
mica, no solo fundamenten la esperanza de su eficacia, sino la
inocuidad de su aplicación.

La doctrina oncológica actual establece que elementos y con-
troles han de basarse en tal criterio y a ella debe ser sometido
cualquier nuevo producto que aparezca en el mercado farmacéutico.

20 Fieles a estas normas científicas, el preparado que suscri-
bimos en este procedimiento, ha sido creado sobre una base química
conceptual, en la que han influido constantemente las lecciones
de la experiencia cotidiana. Su obtención es consecuencia de lar-
gos años de trabajos realizados en el Laboratorio Bioquímico del
25 Servicio de Cancerología Experimental de la Facultad de Medicina
de Valencia (que dirige el inventor).

Este producto significa una nueva vía en la quimioterapia
antitumoral, se aparta de las conocidas mostazas nitrogenadas, que
indudablemente han supuesto un avance muy importante en dicha
30 terapéutica.

El producto que prescribimos (2-carboxil-N-antocianglicosi-
durea) es un glucosido-colorante extraído de la Beta vulgaris, gé-
nero de antocianeos con un elevado contenido de N. Se trata de una
clase completamente nueva de droga oncolítica, que ha demostrado
35 ser útil en tratamiento de diversas formas de neoplasia. Su efi-
cacia en el experimento ha sido comprobada como tratamiento palia-
tivo de neoplasias malignas, pero no existe evidencia alguna de
que haya curado el cáncer humano.

304237



La evidencia fisicoquímica indica que el nuevo producto que
40 prescribimos, tiene la fórmula empírica $C_6 H_9 O_4 N_2$ y que es
miembro de glucosidos, conteniendo en su molécula 2 grupos carboxi-
los. La fórmula estructural exacta todavía no ha sido determinada.

La presentación de esta substancia como inyectables, permite
una fácil y cómoda administración parenteral, que evita las alte-
45 raciones gastrointestinales, trastorno grave por producirse en
enfermos en los que la inapetencia es muy intensa, debiendo a
toda costa evitar su incremento. Esto último puede suceder si se
emplea la vía digestiva de absorción medicamentosa.

La presente medicación, obtenida por este procedimiento,
50 no puede pretender, desgraciadamente la curación de las neoplasias
malignas. En la fase actual de la investigación científica, lucha-
mos por poseer un arma de actuación eficaz en su tratamiento.

Este producto supone una nueva unión química que permite conse-
guir mejoras subjetivas y objetivas en los enfermos, no solo de
55 caracter general (reaparición del apetito, mejoras de las pruebas
funcionales hepáticas, tendencia a la normalización de los datos
hematológicos), sino, que localmente alcanza a disminuir el dolor,
deteniendo el desarrollo progresivo del tumor; igualmente frena
las alteraciones supratumorales locales en el caso de que ellas existan

60 No debemos afirmar exageradamente, que tan beneficiosos efec-
tos se produzcan en todos los casos, ni que lo sean siempre defi-
nitivos.

La frecuente aparición de productos presentados como capaces
de combatir la enfermedad cancerosa, los cuales no procuran me-
65 jora evidente a los enfermos, ha creado en la opinión médica mundial
un profundo sentimiento de escepticismo; el mismo está en gran par-
te justificado, pero no debe llegar a provocar la inacción del mé-
dico frente al enfermo canceroso. La frecuente fase dolorosa termi-
nal, exige del facultativo una actuación positiva, que no puede ni
70 debe limitarse al empleo de los opiáceos; ninguna situación es más



triste y desairada que la del médico, ejecutor de todo un saber científico, que reconoce ante el enfermo y sus familiares que nada puede hacer para combatir el mal.

75 La medicación antimitótica llena este indudable vacío y este procedimiento significa un producto perfeccionado de la misma, que en gran parte de los casos, por su sola virtud alcanza a detener o disminuir el dolor y combatir la enfermedad cancerosa.

80 El principio activo de este nuevo agente antitumoral lo encontramos en la "Beta vulgaris L. Var. rubra", obtenido en su forma bruta e impura mediante extracción, calor, agua, alcohol y ácidos orgánicos en un medio ácido. Los alcalinos convierten el color rojo-violeta (muy característico de esta substancia) en un color amarillo-marrón oscuro, sin efecto terapéutico ninguno.

85 Se inicia el procedimiento de obtención objeto de esta Patente partiendo de 100 kgs. de Beta vulgaris cruda, la cual se remoja en una cantidad suficiente de agua, y se libera de toda suciedad o excrementos que puedan existir en su superficie.

90 Seguidamente se somete a una corta cocción en el autoclave, calentando hasta 100°C, y manteniendo esta temperatura así como la correspondiente presión de 1 atm. a unos 5 minutos.

A continuación, despreciando el agua utilizada para la cocción, se tritura muy finamente, consiguiendo una papilla roja sin grumos.

95 A esta papilla hay que añadir entonces 50 litros de agua destilada y desmineralizada, la cual contenga una cantidad suficiente de ácido acético glacial, logrando así un pH de 4 - 4.5. Por este medio ácido logramos que la substancia obtenida sea un colorante rojo aniónico, conteniendo en su molécula, muy probablemente, 2 grupos carboxilos.

100 La papilla diluida se mete ahora en un aparato de destilación

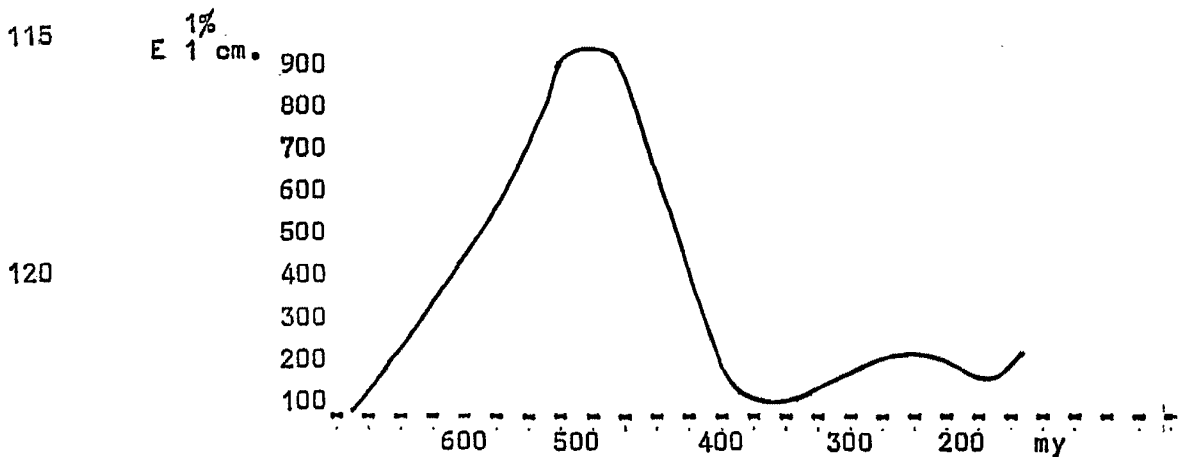
304272



destilando en una sola vez hasta el punto de que en el matraz no quede más que un extracto muy viscoso indestilable. A este extracto se añaden 5 litros de alcohol 96%, agitando bien y uniéndolo al destilado arriba mencionado.

105 Tras una filtración, se somete esta mezcla a una segunda destilación, despreciando todo destilado de color blanco. El resto que queda en el matraz, se condensa hasta lograr un líquido muy viscoso.

Seguidamente se efectúa una purificación y lavado mediante eter o cloroformo, manteniendo este líquido viscoso bajo agitación 110 30 minutos. Tras este tiempo, se separan el eter o cloroformo mediante un embudo de Buchner. La operación se efectúa tantas veces como sean necesarias, hasta que este líquido viscoso corresponda al siguiente espectro. (Espectrofotómetro, ácido oxálico y un tampón de bórax).



125 añadiendo a esto 10 gr. de cianocobalamina previamente disuelto en agua. Desde este momento, una aplicación de calor será perjudicial para la obtención de la substancia deseada. Por esta razón, la desecación se efectúa por

- a.) Vacío
- 130 b.) Atomización, ó
- c.) Liofilización.

resultando un polvo fino rojo-vivo.

304272



El procedimiento hasta ahora descrito puede experimentar una
variación, consistente en que no se utiliza ácido acético, sino
135 ácido clorhídrico, y el pH es 1'8 - 2 y no como en el ejemplo ante-
rior pH 4 - 4'5. En este medio ácido se obtendrá un colorante katió-
nico, frente a uno aniónico, como se indicaba para el ejemplo ante-
rior. Su color es más violeta y no un rojo vivo que se obtiene uti-
lizando un medio de pH 4 - 4'5. El espectro de esta substancia es
140 el mismo, como señalamos en el ejemplo anterior.

En el procedimiento descrito, según una u otra variante, dis-
ponemos de un polvo rojo, estable, de carácter ácido, parcialmente
soluble en agua. Insoluble en alcohol, éter y cloroformo.

Para lograr una perfecta hidrosolubilidad, se emplean los si-
145 guientes métodos:

- a) Se funde mediante calor (sin añadir ningún líquido) 500 gr.
de urea químicamente pura, añadiendo a éste 500 grs. del
colorante anteriormente obtenido. Después de enfriar esta
mezcla, resultan unos cristales rojos, fácilmente solubles.
150 en agua.
- b) Se prepara una solución alcohólica muy saturada de urea,
a la cual se añade tanto colorante rojo como la cantidad
empleada de urea, formando así una pasta que cristaliza
fácilmente tras la evaporación del alcohol.
- 155 c) La urea actúa como intermediario de la hidrosolubilidad,
enriqueciendo al mismo tiempo el colorante de nitrógeno.
La urea está estrechamente ligada al metabolismo proteico
y regula la difusión de otros cuerpos a través de órganos y
tejidos. Su retención no produce edemas, por su gran difu-
160 sibilidad se hace penetrable hasta en las células vivas.
(WIDAD, ACHARD, BINET). Hecho muy importante para el trata-
miento de neoplasias y la difusión en las células cancerosas
que dispone el enfermo en grandes cantidades.
- c) Para alcanzar la misma finalidad y al mismo tiempo, podemos



165 aumentar la acción terapéutica de la substancia colorante, se prepara una solución muy saturada de etiluretano en alcohol 96% (etiluretano = a partir de cloroformiato etílico y el amoniaco = $Cl - CO - O - C_2 H_5 + NH_3$), calentando ligeramente (favorece la saturación) e incorporando a esta solución el colorante anteriormente obtenido.

170 Tras la eliminación del alcohol, disponemos de unos cristales hidrosolubles, aptos para fines terapéuticos.

Como observación muy importante, hemos de reconocer que en la actualidad, los medios químicos disponibles para combatir los procesos malignos, actúan de modo insuficiente sobre el tejido neoplásico en crecimiento, circunstancia en gran parte debida a que su toxicidad provoca tempranas lesiones en los sistemas hematopoyético y germinal. Esta acción citostática impide, en la mayoría de las ocasiones, alcanzar las dosis terapéuticas eficaces, que por serlo produzcan acción antiblástica de efectos clínicos positivos y duraderos.

180 El hecho de que la gran mayoría de cistostáticos se comporten como elementos extraños al organismo celular, nos debe inclinar a combinarlos con compuestos que están directamente ligados a dicho metabolismo, facilitando de esta forma su introducción con posterior actuación intracelular.

185 Como consecuencia de tal línea de pensamiento, la unión de un elemento metabólico como la urea, con un citostático eficaz (en este caso la Beta vulgaris), logra selectivamente cubrir ambos objetivos, a los que se añade su moderada acción tóxica general, que no impide el claro efecto tumoral.

190 Suficientemente descrito el procedimiento objeto de la presente Patente de Invención, sólo nos resta manifestar que podrán variar los elementos accesorios empleados en el mismo, así como los porcentajes, siempre y cuando no se altere la esencialidad del mismo, que queda concretada en la siguiente

N O T A
=====

11272

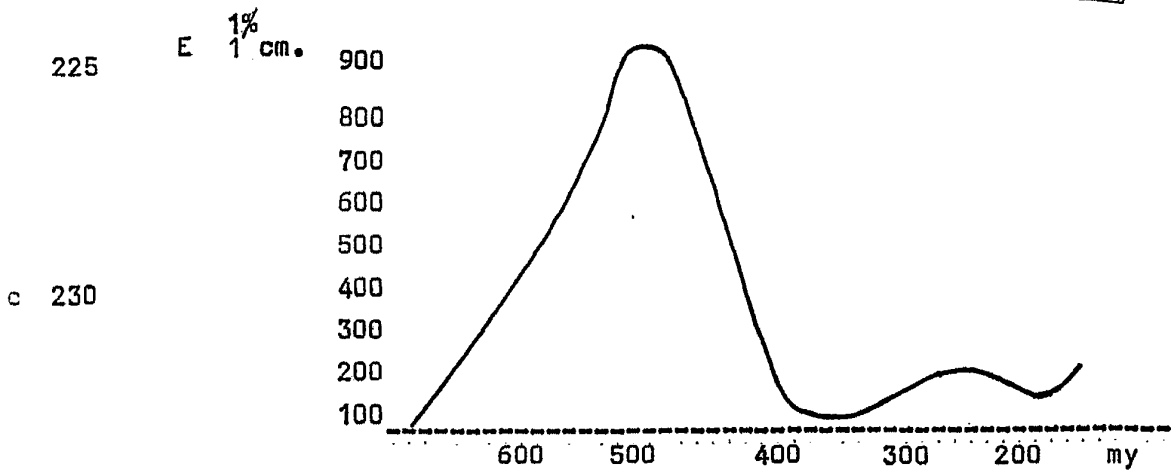
195 Los puntos que se reivindican en la presente Patente de Inven-



cion, son:

19.-Procedimiento de obtención de un nuevo agente anticanceroso,
2 - carboxil - N - antocianglicosidurea, caracterizado porque pro-
200 cediendo con 100 kgs. de Beta vulgaris cruda, tras una primera ope-
ración de limpieza con agua, se somete aquella a una corta cocción
en autoclave hasta 100°C, manteniendo esta temperatura y la pre-
sión de una atmósfera durante 5 minutos, a continuación de lo cual,
se elimina el líquido y se procede al triturado de la Beta vulgaris,
205 hasta conseguir una papilla roja sin grumos, a la cual se añadirán
50 litros de agua destilada y desmineralizada que contenga una can-
tidad de ácido acético glacial suficiente para alcanzar un pH de
4-4'5, con lo cual se habrá obtenido un colorante aniónico rojo o
bien se le agregará, en lugar del ácido acético glacial, ácido
210 clorhídrico, con lo que el pH será de 1'8-2 y el colorante que se
obtenga será katiónico y su color será más violeta; en ambos ca-
sos, la molécula contendrá muy probablemente 2 grupos carboxilios.
Esta papilla diluida es destilada hasta que en el matraz de desti-
lación quede solamente un extracto viscoso indestilable, al cual
215 se le añadirá 5 litros de alcohol de 96% , agitando muy bien y
uniendo al destilado antes obtenido, Seguidamente se procede a una
filtración y a continuación a una segunda destilación, en la que
se despreja todo destilado de color blanco y el resto que quede
en el matraz se condensa hasta lograr un líquido muy viscoso, el
220 cual se somete a una purificación y lavado mediante éter o cloroformo
mediando agitación durante 30 minutos, tras lo cual se separan
el éter o cloroformo, repitiéndose esta operación las veces que
haga falta, hasta conseguir que el líquido viscoso corresponda al
siguiente espectro :

3-4272



235 en cuyo momento se le agregará a dicho líquido 10 grs. de cianocobalamina previamente disuelto en agua, verificándose la desecación del líquido sin aplicación de calor, esto es, bien por vacío, atomización o liofilización, con lo cual se habrá obtenido un polvo fino rojo-vivo o violáceo, según se haya utilizado ácido acético glacial o ácido clorhídrico.

240 2ª.- Procedimiento de obtención de un nuevo agente anticanceroso, 2-carboxil-N-antocianglicosidurea, caracterizado porque el polvo obtenido según las operaciones de la precedente reivindicación, resulta parcialmente soluble en agua e insoluble en alcohol, éter y cloroformo, por lo que, para conseguir su perfecta hidrosolubilidad se actúa de la siguiente forma: se funde mediante calor y sin intervención de líquidos, 500 grs. de urea químicamente pura o se prepara una solución alcohólica muy saturada de urea, a la cual se le añade tanto colorante rojo como cantidad de urea empleada, formando así una pasta que cristalizará fácilmente tras la evaporación del alcohol, o bien se procederá a la preparación de una solución muy saturada de etiluretano en alcohol de 96%, e incorporando esta solución al colorante obtenido según el conjunto de operaciones de la 1ª reivindicación, con la posterior eliminación del alcohol, se 255 habrán obtenido unos cristales hidrosolubles aptos para fines terapéuticos. Y

3ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO AGENTE ANTICANCERO-

304272

10
21 SET. 1964

SO 2-CARBOXIL-N-ANTOCIANGLICOSIDUREA. De conformidad en un todo en lo esencial y fines industriales a lo descrito en la precedente Memoria Descriptiva.

260 Esta Memoria consta de DIEZ hojas, mecanografiadas por una sola cara, a doble espacio, en 260 líneas.

Madrid, a 17 de Septiembre de 1964

Por autorización de los interesados

Juanelo

304272