

309422



1965

MEMORIA DESCRIPTIVA

---

---

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In-  
vención que, por veinte años, se solicita para España y sus  
Colonias, a favor de Don Yves ROCHER, de nacionalidad fran-  
cesa, residente en 41 Avenue, Foch, París (Francia), con --  
prioridad de la Patente inglesa nº 16864/64, de fecha 23 de  
Abril de 1964, -----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS PREPARADOS TERA-  
PEUTICOS "

---

---

La presente invención se refiere a nuevos preparados te-  
rapéuticos que poseen una actividad fisiológica importante  
como agentes anticongestivos y vasoconstrictores suscepti-  
bles de encontrar su aplicación especialmente en el trata--



5

nimiento de las hemorroides y de los barros.

10

Es sabido que hace mucho que se han reconocido y ensalzado las virtudes de la raíz de ficaria (*Ficaria ranunculoides*) contra las hemorroides. En general, para esta aplicación se emplean infusiones o decocciones de raíces de ficaria, que es así un remedio bien conocido de la medicina popular.

15

Sin embargo, estas propiedades no habían sido observadas más que empíricamente y no se había nunca podido obtener, - partiendo de la materia prima natural, constituida por dicha planta, un producto estable, de actividad elevada y constante en pequeño volumen, y ello por un proceso reproducible.

20

Es por ello que la presente invención concierne en primer lugar a un procedimiento que permite obtener un extracto total de ficaria más manejable que la infusión de raíz y cuya actividad es de la misma naturaleza, pero cuya ventaja principal consiste en un grado de actividad mucho más intenso y susceptible de ser dosificado.

25

La invención concierne también a un procedimiento para la obtención de un extracto purificado y concentrado de ficaria.

30

La invención concierne, por fin, a los extractos obtenidos por este procedimiento, que contienen las mismas sustancias activas que la materia prima natural, es decir unas saponinas, y que nuestra cualitativamente una acción farmacodinámica análoga a la de la raíz de ficaria, así como propiedades valiosas en clínica humana.

35

El procedimiento según la invención se caracteriza esencialmente por una sucesión de etapas bien determinadas, tendentes a la obtención de las saponinas en estado puro, por



40 eliminación sucesiva de las impurezas y de los constituyentes extraños resultantes de la extracción inicial acuosa o alcohólica de la raíz de ficaria. Esta sucesión de etapas comprende en primer lugar una extracción por un disolvente hidroxilado en ebullición, luego el tratamiento del extracto seco obtenido por un hidrocarburo en ebullición para la eliminación de las resinas, luego un tratamiento de las materias insolubles obtenidas con acetona en ebullición para la obtención de la mezcla de las saponinas y de los azúcares, y por fin una cristalización fraccionada en metanol para la separación de las saponinas y de los azúcares.

45 Según la invención, se somete también a extracción un polvo resultante del secado de los tubérculos de ficaria y de su estabilización con vapores de alcoholes.

50 Las saponinas así obtenidas son producto bien definidos que pueden ser caracterizados y dosificados y que constituyen el principio activo según la invención, susceptible de ser administrado en distintas formas, según el tratamiento para el cual está destinado, y en particular en forma de una pomada antihemorroidal y antibarros.

55 Se ilustrará ahora más detalladamente la invención con la descripción de un modo de realización del procedimiento, así como con la enumeración de los resultados del estudio farmacológico y del ensayo clínico de la pomada antihemorroidal, que constituye una de las aplicaciones más importantes del producto según la invención.

60 Ejemplo

Se puede subdividir en tres fases el procedimiento según la invención.

65 1). Extracción propiamente dicha:

Esta fase comprende una etapa preliminar, consistente en



la preparación de la materia prima a partir de los tubércu-  
los de ficaria.

70

En efecto, se somete a extracción un polvo seco obtenido  
a partir de los tubérculos de ficaria y la preparación de -  
este polvo tiene que ir acompañada de ciertas precauciones  
por la tendencia a la fermentación de los azúcares conteni-  
dos en estos tubérculos.

75

Para ello, previo lavado y secado, se someten los tubér-  
culos a una estabilización mediante vapores de etanol duran-  
te 15 á 30 minutos. Después, se acaba el secado hasta un -  
contenido de agua inferior al 10% aproximadamente.

80

Los tubérculos así estabilizados y secados son tritura--  
dos en polvo sin dificultades, lo que no ocurriría si hubie-  
sen fermentado dando lugar a una masa resinosa.

85

Se procede entonces a la extracción de dicho polvo median-  
te un disolvente hidroxilado, es decir agua o un alcohol in-  
ferior como el metanol o el etanol. La ventaja del empleo  
de los alcoholes en lugar del agua reside principalmente en  
que, como las saponinas no hacen sino muy poca espuma en so-  
lución alcohólica, la evaporación del disolvente se realiza  
más fácilmente después de la extracción.

90

Según un proceso operatorio particular, se someten 10 -  
kgs. de polvo seco estabilizado a una extracción con 15 a -  
18 litros de etanol al 95% en un aparato de extracción con--  
tínua durante 12 horas aproximadamente y con ebullición. Se  
filtra la solución de extracción para quitarle los residuos  
vegetales y los polímeros de resina que se han formado. Se  
evapora luego en seco y en vacío reducido a cerca de 45 -  
50° C. Se obtiene así un polvo amarillento más bien higros-  
cópico por su contenido de azúcares.

95

2). Separación de las saponinas:



Se trata este residuo seco con disolventes sucesivos des-  
tinados a eliminar sus impurezas.

100 - En primer lugar, para eliminar resinas procedentes de  
polimerizaciones y una pequeña cantidad de clorofila, se -  
trata el polvo anterior con un disolvente hidrocarbonado y  
con ebullición durante 1 hora aproximadamente. Como disol-  
vente hidrocarbonado, se emplea con preferencia el benceno.  
105 Se recoge la fracción insoluble en este disolvente y se se-  
ca a una temperatura inferior a 100° C.

- En segundo lugar, para recoger una mezcla que no con-  
tenga más que las saponinas y los azúcares, se trata el re-  
siduos anterior con acetona y con ebullición y se separa -  
previo enfriamiento la parte insoluble, que contiene la mez-  
110 cla en cuestión. La cantidad de acetona y el tiempo de tra-  
tamiento son bastante variables. Así, por ejemplo, se pue-  
den tratar 200 g de polvo durante 2 horas con 1 litro de -  
acetona en ebullición, volver luego a tratar la fracción in-  
115 soluble resultante con 2, y luego con 0,5 litros de acetona.  
Se recogen por fin 135 g de una fracción insoluble en aceto-  
na, constituida por las saponinas, y azúcares, particular-  
mente sacarosa.

3). Obtención de las saponinas en estado puro:

120 Se separan los azúcares de las saponinas por cristaliza-  
ción fraccionada basándose en la diferencia de solubilidad  
en el metanol de las saponinas y de los azúcares. Para --  
ello, según un procedimiento particular, se absorben los -  
135 g de mezcla de saponinas y de azúcares obtenidos ante-  
125 riormente en 2 litros de metanol en ebullición. Por refri-  
geración de la solución, se forma un precipitado cristalino  
constituído principalmente por sacarosa. Después de varias  
filtraciones y recristalizaciones, se obtienen por fin las



130 saponinas mediante una última recristalización en etanol diluido. En el caso considerado, se recogen en promedio 18 g de saponinas puras por cada kilo de tubérculos frescos de ficaria.

135 Las saponinas así obtenidas son glucósidos de esteroides o de triterpenos a los que se puede, pues, caracterizar y dosificar preparando formas de administración bien determinadas.

140 Las saponinas en cuestión ofrecen la ventaja de ser particularmente estables, de modo que para esta caracterización, que debe hacerse por hidrólisis ácida que da lugar a una genina o aglucona, es necesario operar en baño de María hirviendo en medio fuertemente ácido, por ejemplo en agua que contenga un 5% de ácido sulfúrico, durante 1 hora y con ebullición. Se forma un precipitado constituido por geninas, solubles en particular en cloroformo.

145 Previo lavado y evaporación, tal solución clorofórmica deja un residuo que se puede recristalizar en alcohol diluido y que produce una reacción intensa al reactivo de Liebermann (coloración rojo-violeta).

150 Por su parte, la solución acuosa liberada de las geninas por extracción con cloroformo y neutralizada con sosa reduce el licor de Fehling, lo que caracteriza la presencia de azúcares.

Las propiedades farmacodinámicas de las saponinas así obtenidas son las siguientes:

155 La técnica utilizada para el estudio de estas propiedades se basa en la creación artificial de dilataciones venosas, importantes y duraderas, por instalación de xileno.

La misma consiste en proceder diariamente, en ratas, a una instilación intrarrectal de 1 ml de una solución al 20%



160 de xileno en aceite de olivas, lo que provoca dilataciones  
menos importantes que las del xileno puro, pero más durade-  
ras y más próximas a las observaciones de la clínica humana.

165 Previa anestesia completa del sujeto, se procede a un -  
examen anatómico y a un control histológico. El examen ma-  
croscópico es realizado mediante una sonda de cánula. Luego  
después de separar la mayor parte de la mucosa rectal, se -  
preparan cortes para su examen microscópico por las técnicas  
clásicas. Después de dichas instilaciones, se comprueba -  
una dilatación venosa enorme, que provoca a menudo una rotu-  
170 ra y una hemorragia de la submucosa.

A título comparativo, en los sujetos tratados con una po-  
mada al 23% de la solución acuosa del preparado según la in-  
vención, al cabo de 2 horas la dilatación venosa está consi-  
derablemente menos pronunciada que en los sujetos testigos,  
175 y 24 horas después el diámetro de las venas ha vuelto a ser  
prácticamente normal, mientras que en los testigos parecen  
haberse producido lesiones irreversibles.

Por otra parte, por el método clásico del edema inflama-  
torio al caolín de la pata de rata, se ha comprobado que la  
180 misma pomada, utilizada en aplicación directa, posee una ac-  
ción antiinflamatoria muy marcada.

Un estudio clínico de una forma de administración parti-  
cularmente interesante de los preparados según la invención  
ha sido realizado con una pomada antihemorroidal, adminis-  
185 trada en forma de dosis, cada una de las cuales contiene 5  
g de producto, y a razón de una dosis diaria aplicada en -  
dos veces.

En más de 100 casos que se refieren a pacientes, hombres  
y mujeres, de una edad comprendida entre 16 a 78 años, se -  
190 han comprobado los resultados siguientes.



A - Síndrome subjetivo

- En el caso de quemaduras del conducto anal, se obtuvo en más del 70% de los casos una desaparición completa o una franca atenuación.

195 - En el caso de pesadez anal, el 95% de los casos experimentó una influencia favorable.

- Los vivos dolores anales fueron modificados favorablemente en el 70% de los casos.

200 - Las hemorragias, que constituyen el síntoma más claro de los pujos hemorroidales, desaparecen en el 80% de los casos.

B - Síndrome objetivo

205 En la mayor parte de los enfermos, se notó una muy neta mejoría del aspecto hemorroidal interno, apreciada por la anoscopia, concerniendo esencialmente dicha mejoría el aspecto congestivo y la fragilidad de la mucosa.

Conviene advertir que la administración del producto no ha dado lugar a accidente alguno de intolerancia ni rectal ni general.

210 N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente inglesa nº 16864/64, de fecha 23 de Abril de 1964, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

215 1a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS PREPARADOS TERAPEUTICOS ", en estado puro, de las saponinas de la raíz de Ficaria ranunculoides, caracterizado por el hecho de someterse los tubérculos secados y estabilizados a una primera extracción con un alcohol inferior en ebullición, luego a una serie de purificaciones por tratamientos sucesivos  
220 con un hidrocarburo bencénico en ebullición y acetona en -



ebullición, y procederse por fin a cristalizaciones fraccio  
nadas en un alcanol inferior.

225 2a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS PREPARA  
DOS TERAPEUTICOS ", según la reivindicación 1ª, caracteriza  
do por el hecho de que la primera extracción es efectuada -  
con etanol, la segunda con benceno y la cristalización frac  
cionada con metanol.

230 3a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS PREPARA  
DOS TERAPEUTICOS ", según las reivindicaciones 1ª y 2ª, ca  
racterizado por efectuarse la estabilización preliminar de  
los tubérculos mediante vapores de etanol.

235 4a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el cual  
ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, -  
se solicita para España y sus Colonias, -----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS PREPARADOS TERA  
PEUTICOS "

240 Todo conforme queda expresado en la presente Memoria des  
criptiva, que consta de nueve hojas, escritas a máquina por  
una sóla cara.

Madrid, 16 de Febrero de 1965.

P.A., -----