

330181

P.-32.780

S 4747-f 9709
227/6/Km



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
d e

C E R T I F I C A D O D E A D I C I O N

formulada el 12 de Agosto de 1966, con el número 330.181

e n

E S P A Ñ A

a nombre de SPOFA spojené podniky pro zdravotnickou výrobu
entidad checoeslovaca, establecida en Husinecká 11a, Praga
Zižkov, Checoeslovaquia, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
núm. 277.252, expedida el 12 de Septiembre de 1.962, por:
"Un método de producir un preparado hemostático"

=====

El invento se refiere a una mejora adicional en el
objeto de la Patente española número 277.252, que cubre
un método para preparar una preparación hemostática extra-
yendo determinadas partes del fruto del cacahuete (Arachis
5 Hypogaea L.) cuya esencia estriba en extraer los tegumentos
peliculares del fruto del cacahuete con disolventes orgá-
nicos miscibles con agua, tales como alcanoles con 1 a 3
átomos de carbono, preferiblemente etanol, eventualmente



diluidos en agua, o agua sola, después de los cual el extracto obtenido es concentrado por evaporación del disolvente, preferiblemente a presión reducida, siendo tratado entonces el residuo de evaporación para obtener una forma medicamentosa apropiada para aplicación por vía bucal, por ejemplo, gotas o polvos.

Hasta ahora, la experiencia con la administración preventiva de dicha preparación en casos de hemofilia confirma el efecto favorable, que es de un caracter general, y evidentemente, de ninguna manera de un caracter específico para la hemofilia A. Se han logrado resultados clínicos especialmente buenos en el síndrome de Willebrand-Jürgens y en el flujo de sangre ginecológico funcional. En experiencias "in vitro", o en tubo de ensayo, la preparación mostró una actividad significativa antiplásmica, debido a lo cual se ha hecho posible la aplicación en estados con fibrinólisis aumentada.

Una aplicación clínica más amplia de la preparación hemostática fabricada por el método de la Patente española número 277.252 se encuentra con diversas dificultades debidas al hecho de que la preparación en la forma de un extracto total de los tegumentos pelliculares del fruto del cacahuate contenían, además del componente eficaz, también una cantidad considerable de los materiales curtientes acompañantes, perjudicando a la tolerancia en el sistema digestivo y de esta manera a la reabsorción del extracto. La separación de la porción lipofila del extracto conduce como regla general, a una sensible disminución del efecto clínico, y ello incluso cuando se han utilizado disolventes orgánicos en los que el componente activo propiamente



dicho era insoluble. Por esto era necesario sesengrasar la droga antes de la extracción, lo cual, por otro lado, especialmente al secar los tegumentos desengrasados, era la causa de una seria perturbación en las condiciones de trabajo.

5 Por la presencia de los taninos condensados en el extracto seco, la solubilidad de los mismos, especialmente en agua, se empeoró considerablemente, restringiendo de esta menra la utilización práctica de la separación a la forma de una solución alcohólica, para aplicación oral, con un contenido en etanol relativamente alta. Incluso en esta forma, la aplicación conduce en algunos casos, especialmente con hemofílicos, a resultados clínicos contradictorios, explicables parcialmente por la reabsorción empeorada de la sustancia activa, particularmente por inactivación de la última por las enzimas digestivas.

15 El extracto acuoso obtenido por extracción en un aparato Soxhlet mostró ser inestable en solución acuosa e inaplicable después de un corto tiempo. El intento de aumentar la estabilidad de la solución acuosa por adición de etanol con agentes de conservación no tuvo tampoco ningún éxito.

20 En experimentos continuados se encontró que el método de producción de la preparación hemostática de acuerdo con la patente básica puede ser mejorado más aún. Esta mejora que es el objeto del presente invento, consiste en que las sustancias intertes coloreadas acompañantes son separadas del extracto acuoso o del extracto etanólico diluido en agua, después de lo cual el extracto así purificado es evaporado hasta sequedad, preferiblemente a presión

30



reducida, o en un secador por pulverización. Las sustancias coloreadas inertes y los taninos condensados pueden ser separados del extracto por extracción con un alcanol con 4 a 6 átomos de carbono, preferiblemente butanol, por
5 una parte, o por sedimentación a una temperatura por debajo de 10°C, por otra parte.

El método de acuerdo con el presente invento ha sido elaborado sobre la base de experimentos con los extractos etanólicos, que han llevado a la conclusión de que el
10 efecto clínico depende de la porción soluble de agua. Este componente ha sido aislado del residuo de evaporación del extracto etanólico de los tegumentos desengrasados, aparte del componente soluble enbutanol. El componente soluble en agua era clínicamente completamente efectivo en
15 dosis sustancialmente menores que las del extracto total original. El componente insoluble en agua era solo debido debilmente activo o completamente inactivo, incluso en dosis aumentadas.

La obtención del extracto seco soluble en agua hizo posible continuar la investigación de las formas de aplicación clínicas. La separación de la mayor parte de las fracciones coloreadas y de tanino dió como resultado una considerable mejora de la tolerancia de la preparación, y separó el desagradable y fuerte sabor astringente de la misma.
20 Ya no fué necesario que la preparación fuere administrada en la forma de una tintura con un contenido relativamente alto de etanol.

Además se ha encontrado que la fracción soluble en agua continuaba siendo activa incluso después de la absorción perlingual y que su actividad fué aumentada bastante
30

27 SEP. 1961



por acidificación de la cavidad oral con ácido ascórbico o ácido cítrico, debido presumiblemente a la inactivación de las proteasas de la saliva por el medio ácido.

5 La sustancia activa es soluble en manteca de cacao y es absorbida por las membranas mucosas restales así como por las vaginales. De esta manera es posible utilizar su concentración local aumentada en algunas hemorragias en órganos.

10 El exámen farmacológico de la fracción soluble en agua mostró "in vitro" o en tubo de ensayo un efecto anti-proteasas, basado presumiblemente en una inhibición no competitiva de las enzimas proteolíticas. Se encontró el efecto inhibitor no solamente contra la plasmina, sino también contra la calicreina. Los efectos antipermeabilizantes y fortalecedores de los vasos sanguíneos se pueden percibir por sí mismos no solamente en la hemostásis propiamente dicha, sino también en los efectos anti-inflamatorios y anti-endematorios locales incluyendo la absorción de las extravasaciones de sangre, que corresponden a la experiencia clínica, por ejemplo, con hemorragia hemofílica. La fracción soluble en agua tiene además la capacidad de actuar sobre los músculos lisos, de manera que la hemostasis puede ser hecha util también por acción directa vaso-constrictora o uterotónica.

25 La evaluación clínica de la fracción soluble en agua ha confirmado el efecto hemostático en enfermedades hemorrágicas, hemofilias A y B, síndrome de Willebrand-Jürgens, y además en hemorragias de órganos aislados, metrorragias funcionales, colitis ulcerosas y flujos de sangre hemorroidales. Se vigiló no solamente la acción global

30



en la aplicación perlingual de la preparación en la forma de tabletas sublinguales, con ácido ascórbico, bombones ácidos o goma de mascar, sino también la potencialidad de la concentración local aumentada del componente activo en los órganos afectados por aplicación en la forma de micro-
5 lismas o micro-enemas acuosos, supositorios rectales y glóbulos vaginales.

La preparación hemostática de acuerdo con el invento mejorado, en aplicación perlingual, es muy activa clínicamente en una dosis diaria total de 1,5 g. dividida preferiblemente en al menos 6 dosis individuales. Cuando se requiera, la dosis diaria puede ser aumentada hasta el doble. En aplicación rectal o vaginal, una dosis total menor de la preparación es suficiente como regla general para reprimir la hemorragia del órgano respectivo. En la
10 aplicación rectal, la dosis individual, no pasará usualmente de 250 mg con respecto al posible efecto constrictor directo sobre los músculos lisos intestinales. Por el contrario, en la aplicación vaginal el efecto uterónico directo puede ser terapéuticamente ventajoso.
15
20

En algunos casos apropiados, las formas individuales de aplicación de la preparación pueden ser combinadas con vistas a la durabilidad o apropiabilidad de la acción global con una concentración simultáneamente aumentada de manera local de la sustancia activa.
25

Ejemplos:

1.- El extracto obtenido de los tegumentos pelliculares de la semilla del cacahuete de *Arachis hypogaea*, de acuerdo con elejemplo dado en la Patente Española número



277.252, con un contenido en materia seca de 30 - 40 %, es diluido con al menos 5 veces su volumen en agua destilada, después de lo cual es agitado repetidamente con butanol, con lo cual las sustancias inertes coloreadas pasan a éste. El extracto acuoso que contiene la sustancia activa es concentrado a temperatura y presión bajas, los vestigios de butanol son separados por concentración repetida o por adición repetida de agua, y finalmente el producto bruto es obtenido evaporando la solución hasta sequedad.

2.- 10 Kg. de los tegumentos no desengrasados de *Arachis hypogaea* son suspendidos en 120 l de agua, y son extraídos hirviendo durante una hora; Después de una filtración preliminar con una tela filtrante, el material es extraído por segunda vez, hirviendo nuevamente durante 1 hora en 120 l de agua, y es filtrado de nuevo a través de la tela filtrante. Los filtrados reunidos son filtrados además, siempre que sea posible mientras están todavía calientes, a través de papel, o son centrifugados. El extracto puro así obtenido es concentrado hasta aproximadamente 1/10 del volumen original, y es dejado durante la noche en la nevera a una temperatura por debajo de 5°C. La capa de solución superior es separada decantando cuidadosamente desde el precipitado sedimentado las sustancias inertes inactivas, y es desprovista del agua por destilación en vacío o en un secador por pulverización. Se obtiene una preparación pura de las mismas propiedades que la del ejemplo 1.



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia el 18 de Agosto de 1965, con el número P.V. 5137-65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

10 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 277.252, expedida el 12 de septiembre de 1962, por: "Un método de producir un preparado hemostático", que consisten en que las sustancias coloreadas inertes y los taninos condensados son separados del extracto acuoso o etanólico diluido en agua, después de lo cual, el
15 extracto así purificado es evaporado hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida o en un secador por pulverización.

20 2.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1 que consisten en que las sustancias coloreadas inertes y los taninos condensados son separados por extracción con un alcohol con 4 a 6 átomos de carbono, preferiblemente butanol.

3.- Mejoras de acuerdo con la reivindicación 1 que consisten en que las sustancias coloreadas inertes y los taninos condensados son separados por sedimentación a una baja temperatura hasta de 10°C como máximo.

27 SEP 1962



4.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 277.252, expedida el 12 de Septiembre de 1962, por: "Un método de producir un preparado hemostático".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 SEP. 1962

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poderes