

R-1221-298

353813



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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España
sus territorios y plazas de soberanía,
a favor de:

ROCADOR, Sociedad Anónima

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en Madrid, calle Sagasta, núm. 13,
relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DISACARIDOS
SULFATADOS ANTIPEPTICOS POR VIA ORAL"

=====



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se contrae, conforme se indica en su enunciado, a un procedimiento de obtención de disacáridos sulfatados, antipépticos, por vía oral, especialmente a la obtención de polisacáridos de pequeño peso molecular-disacáridos-sulfatados, que inhiben la acción proteolítica de los jugos gástricos, a la vez, que carecen de acción anticoagulante, como ocurre con polisacáridos de mayor peso molecular. - - - - -

Es conocida, por haber sido descrita en diversas monografías la propiedad de los derivados del "carragenin", "amilopectin" y otros polisacáridos sulfatados de un peso molecular alrededor de 6.000 como antipépticos y poco anticoagulantes. Estos productos poseen realmente una actividad inhibidora de la digestión gástrica y protegen de la úlcera experimental en animales de laboratorio, pero su actividad anticoagulante, que aunque pequeña no es despreciable, puede ser un peligro potencial en caso de enfermos con úlcera gástrica o duodenal sangrante. - - - - -

Según investigaciones se ha encontrado que puede conseguirse un producto con actividad antipéptica que carece completamente de acción anticoagulante, lo cual, según la invención, se consigue sulfatando un disacárido a una concentración de azufre comprendida entre el 8 y el 18%, mediante un compuesto sulfatante, como el ácido clorosulfónico o el anhídrido sulfúrico, en medio básico conseguido con una base orgánica, potestativamente disuelta, tras lo cual se neutraliza con un hidróxido al-



calino y se precipita con un disolvente como el alcohol metilico, etílico, etc. o acetona. - - - - -

La acción antipéptica es mayor en aquellos disacáridos sulfatados que poseen mayor número de alcoholes primarios. -

- 5. Para facilitar la comprensión de cuanto se ha expuesto se describe seguidamente un ejemplo de realización del objeto de la invención, dos ejemplos de la actividad antipéptica y dos del poder anticoagulante del producto obtenido, debiendo considerarse estos ejemplos con carácter meramente ilustrativo, sin ningún alcance limitativo de la protección legal que se solicita. - - - - -
- 10.

EJEMPLO DE OBTENCION

- 15. Se colocan 8 litros de piridina en un matraz de 20 litros, provisto de medios de agitación y en baño de agua susceptible de ser calentada, y gota a gota se vierten 1,8 litros de ácido clorosulfónico. Una vez finalizada la reacción, se añaden 3 Kg. de sacarosa. La temperatura se eleva y se mantiene alrededor de 65°C durante 12 horas. - - - -

- 20. Una vez frío, se añade con agitación y enfriando unos 3,3 Kg. de Na OH al 70% p/v. Se deja en reposo y se decanta la parte superior piridínica. La masa sólida cristalizada se disuelve calentando en 12 litros de agua y se ajusta el pH entre 9 y 10. Seguidamente se completa el volumen a 15 litros de agua y se precipita con 15 litros de alcohol, tras lo cual se deja en nevera durante 24 horas. La masa sólida se disuelve nuevamente en 15 litros de agua y con resinas catiónicas se ajusta a pH 6. Se precipita con 15 litros de metanol, se
- 25.



filtra y se seca a la estufa, obteniéndose 2,5 Kg. de disacárido sulfatado. - - - - -

EJEMPLOS DE ACTIVIDAD ANTIPÉPTICA

a) "In vitro"

5. Para ello se sigue la Técnica de Hepler (Manual of Clinical Lab. Methods A.E. Hepler 4 Ed. p. 101), utilizando clara de huevo coagulada por el calor y estudiando los tiempos de disgregación cuando se somete a la acción digestiva de pepsina en medio ácido a la que se le añade 1 mgr./10 cc. de substancia antipéptica en diversos tubos. Los resultados comparativos son: - - - - -

Sin antipéptico.	3horas
Dextrin sulfato sódico	4-5 horas
Dextransulfatos sódico	5 horas
Sacarosa sulfato sódico.	6 horas

15.

b) "In vivo"

20. En este caso la técnica empleada se basa en la formación de úlceras experimentales en la rata en las que se lleva a cabo la ligadura del piloro después de 24 horas de ayuno y 30 minutos antes de administrar el medicamento. Simultáneamente se inyectan peritonealmente 25 mgr. de histamina que provoca fuerte secreción de ácido clorhídrico. A las 2 horas se sacrifican los animales y se manifiestan las úlceras formadas. La dosis de antipéptico es de 2 gr/kg de animal. - - -

25. Comparando diversos productos en grupos de 10 animales, se indica a continuación los resultados de animales sin úlcera: - - - - -



Sulfato de almidón.	7
Sulfato de pectina.	7
Sulfato de sacarosa	8

EJEMPLO DE PODER ANTICOAGULANTE

5. El poder anticoagulante se mide "in vitro" según la técnica de Knizanga (J. Biol.Chem.139, 612) empleando plasma de oveja citratado y así se encuentra que, tomando el mgr. de heparina como tipo (100 unidades), los siguientes polisacáridos sulfatados dan: - - - - -

10. Sulfato de dextrano.	11 unidades
Sulfato de dextrina.	4 unidades
Sulfato de alginico.	4 mgr.
Sulfato de sacarosa.	0 unidades

15. De cuanto se ha expuesto se comprende que el grado de sulfatación es muy importante y manifiesta su mejor acción a concentración de azufre del 8 al 18% equivalentes a 1-2 moles de SO_3^- por mol de monosacárido en las sales sódicas o potásicas.

20. Habiendo descrito las características de la invención se hace constar que en la misma podrá introducirse cuantas variantes aconseje la experiencia siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma, que es la que se resume y concreta en la siguiente: - - - - -

N O T A

25. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -



REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento de obtención de disacáridos sulfatados, antipépticos por vía oral, caracterizado por el hecho de que se sulfata un disacárido a una concentración de azufre comprendida entre el 8 y el 18% mediante un compuesto sulfatante, como el ácido clorosulfónico o el anhídrico sulfúrico, en medio básico conseguido con una base orgánica, potestativamente disuelta, tras lo cual se neutraliza con un hidróxido alcalino y se precipita con un disolvente como el alcohol metílico, etílico, etc. o acetona. - - - - -
5. 10. 15.
- 2.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DISACARIDOS SULFATADOS ANTIPEPTICOS POR VIA ORAL". - - - - -
- Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

11 MAY 1968

Por Poder
Firmado: F. Cortés