

369337

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CL. C 08	A 61
CL. CLASE B	K



MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -
Invención que, por veinte años, se solicita para España y
sus Colonias, a favor de la firma SOCIETE GENERALE DE RE--
CHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES "S O G E R A S",
Société Anonyme, de nacionalidad francesa, residente en PA
RIS (Francia), calle Clément Marot nº 10, con prioridad de
la Patente inglesa nº 34.382, de fecha 18 de Julio de 1968

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS
ANTIESPASMODICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIREPICOS Y ANTIMA
LARICOS DE ACCION PROLONGADA "

=====

La presente invención se refiere a una nueva familia de
compuestos de actividad antiarrítmica, antipirética, anties
pasmódica y/o antimalárica cuya duración de acción es muy



5 prolongada comparada con la de los principales compuestos
usados actualmente, lo que da más regularidad a dicha ac-
ción y hace efectos más constantes para una posología más
espaciada.

10 Estos compuestos son los resultados de la reacción de -
salificación entre los alcaloides de la quinina y los poli-
sacáridos sulfatados, naturales o sintéticos.

15 Se sabe que de la corteza de quinquina se extraen varias
decenas de alcaloides entre los principales de los cuales
se cuentan la quinina, la quinidina, la hidroquinidina, la
quinicina, la cinconicina, la hidroquinicina y la hidrocin-
20 conicina. Todos estos alcaloides están dotados de un con-
junto de actividades principalmente antipiréticas y antima-
láricas, y también antiespasmódicas y antiarritmicas, lo -
que ha llevado desde hace largo tiempo a la aplicación me-
dicinal de la quinquina y, más recientemente, a las aplica-
ciones más específicas de los diversos alcaloides indivi-
25 duales. Sin Embargo, estos alcaloides son muy solubles en
el agua, de manera que, para obtener una acción terapéuti-
ca regular y de larga duración, es necesario mantener la -
concentración sanguínea por administración repetida.

25 Por otra parte, se ha comprobado que los polisacáridos
sulfatados, naturales o sintéticos, se combinan con estos
alcaloides para dar unas sales prácticamente insolubles en
el agua; de esto resulta que, en la administración oral de
estos nuevos compuestos, se produce una liberación progre-
30 siva del principio activo en el curso del tránsito intesti-
nal, lo que aumenta la duración de la acción.

Entre los polisacáridos sulfatados naturales, se pueden
citar el galactan-sulfato, o carragenato aislado de diver-
sas algas de la familia de las Florídeas o Carragaheen, -



35 así como el galactoglucan-sulfato o furcellaran extraído del agar danés.

Entre los polisacáridos sulfatados obtenidos por vía química se puede citar el sulfato de dextrana, obtenido por esterificación de dextrana hidrolizada, y el arabogalactan-sulfato obtenido por sulfatación del "Stractan".

40 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención resultan de la salificación de las funciones ácidas $-SO_3H$ de estos polisacáridos por el alcaloide considerado, estando el contenido de alcaloide para cada compuesto en función del contenido de agrupaciones $-SO_3H$ del polisacárido.

45 Todos estos compuestos poseen propiedades fisico-químicas que los diferencian notablemente de los alcaloides de partida y, especialmente, una solubilidad enteramente modificada en el sentido de una insolubilización. Más adelante se verán las consecuencias fisiológicas de esta modificación por administración oral comparada, y el interés que de ello resulta para los compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención.

55 Dicho procedimiento, consiste en operar una doble descomposición entre una sal alcalina soluble del polisacárido-sulfato y una sal soluble del alcaloide. La combinación insoluble se forma y se precipita.

60 Seguidamente exponemos unos ejemplos de aplicación de este proceso:

EJEMPLO 1 = Galactan-sulfato de quinidina.

65 Poner en suspensión 20 g. de carraghenato, cuya tenencia en sulfato esté comprendida entre 25 y 27 %, en 60 ml. de metanol. Añadir 9,6 g. de una dilución de ácido sulfúrico al tercio, en agitación y manteniendo la suspensión a -



70 50 - 55° durante 3 h. Secar al aire el galactan-sulfato y reponerle en suspensión en 60 ml. de metanol al 80 %, secar al aire de nuevo y lavar el producto tres veces con 12 ml. de metanol. Disolver el producto en 500 ml. de agua a 60° bajo agitación, llevar el pH a 6 con sosa normal. Manteniendo constantemente la temperatura de 60°, añadir poco a poco bajo agitación 14,8 g. de sulfato de quinidina, con-
75 teniendo 86,8 % de quinidina base, y continuar la agitación durante 30 minutos a 60°, dejando después enfriar a la temperatura del laboratorio. Después de una noche, secar al aire el producto y lavarlo con 100 ml. de agua. Después de un último secado al aire, secar en estufa bajo vacío a 60° aprox. Triturar y tamizar para obtener un polvo homogéneo.

80 - Resultado obtenido: 24 g. La tenencia en quinidina base del producto en seco, es del 46 %.

EJEMPLO 2 = Galactan-sulfato de quinina.

85 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero añadir, en lugar del sulfato de quinidina, 15 g. de clorhidrato de quinina a 2 moléculas de agua, previamente disuelto en 100 ml. de agua a 60°.

- Resultado obtenido: 18 g. La tenencia en quinina base del producto en su estado natural es del 40,8 %.

EJEMPLO 3 = Galactan-sulfato de quinicina.

90 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero añadir, en lugar del sulfato de quinidina, 13,8 g. de clorhidrato de quinicina previamente disuelto en 50 ml. de agua a 60°, (o sea 12,6 g. de quinicina base).

95 - Resultado obtenido: 25 g. La tenencia en quinicina base del producto en su estado natural es del 40,8 %.

EJEMPLO 4 = Galactan-sulfato de hidroquinidina.



100 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero añadir, en lugar del sulfato de quinidina, 13,6 g. de clorhidrato de hidroquinidina disuelto en 150 ml. de agua a 60º, (o sea 12,3 g. de hidroquinidina base).

- Resultado obtenido: 20 g. La tenencia en hidroquinidina base del producto en su estado natural es del 38,4 %.

EJEMPLO 5 = Galactan-sulfato de cinconicina.

105 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero añadir, en lugar del sulfato de quinidina, 12,4 g. de clorhidrato de cinconicina disuelto en 60 ml. de agua (o sea 11 g. de cinconicina base).

- Resultado obtenido: 23 g. La tenencia en cinconicina base del producto en su estado natural es del 41,4 %.

110 EJEMPLO 6 = Galactan-sulfato de hidrocinconicina.

Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero añadir, en lugar de sulfato de quinidina, 12,4 g. de clorhidrato de hidrocinconicina disuelto en 60 ml. de agua, (o sea 11 g. de hidrocinconicina base).

115 - Resultado obtenido: 22 g. La tenencia en hidrocinconicina base del producto en su estado natural es del 40,8 %.

EJEMPLO 7 = Galactan-sulfato de hidroquinicina.

120 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero añadir, en lugar del sulfato de quinidina, 13,6 g. de clorhidrato de hidroquinicina disuelto en 70 ml. de agua, (o sea 12,3 g. de hidroquinicina base).

- Resultado obtenido: 24 g. La tenencia en hidroquinicina base del producto en su estado natural es del 39,6%.

EJEMPLO 8 = Galactoglucan-sulfato de quinidina.

125 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, reemplazando el carraghenato por furcellaran, cuya tenencia en sulfato está comprendida entre 15 y 20 %, y añadien



130

do 9 g. de clorhidrato de quinidina en solución en 200 ml. de agua destilada (o sea 8,10 g. de quinidina base) en lugar del sulfato de quinidina.

- Resultado obtenido: 14 g. La tenencia en quinidina base del producto en su estado natural es del 33,4 %.

EJEMPLO 9 = Dextran-sulfato de quinidina.

135

10 g. de dextran-sulfato de sodio, conteniendo entre 14,7 y 17,4 % de azufre, se disuelven, al baño de maría a 60º, en 200 ml. de agua destilada; añadir poco a poco bajo agitación continua, 19,5 g. de sulfato de quinidina (o sea 17 g. de quinidina base). Se continúa la agitación durante 30 minutos al baño de maría y después, siempre bajo agitación, dejar enfriar a la temperatura ordinaria. Después de una noche a 4º, secar al aire y lavar con 100 ml. de agua destilada. Se vuelve a secar al aire y después en la estufa bajo vacío a 60º aproximadamente. Triturar y tamizar para obtener un polvo homogéneo.

140

145

- Resultado obtenido: 23,3 g. La tenencia en quinidina base del producto en su estado natural es del 66 %.

EJEMPLO 10 = Arabogalactan-sulfato de quinina.

150

10,8 g. de arabogalactan-sulfato de calcio, cuya tenencia en sulfato está comprendida entre 46 y 48 %, se disuelven, al baño de maría a 60º, en 30 ml. de agua. Disolver además 12,3 g. de clorhidrato de quinina a 2 moléculas de agua (10,1 g. en base anhidra) en 100 ml. de agua a 60 - 70º. Verter poco a poco bajo agitación, manteniendo la temperatura a 60º, la solución de clorhidrato de quinina en la solución de arabogalactan sulfato de calcio. Continuar la agitación durante 30 minutos siempre a 60º y dejar enfriar. Después de una noche a 4º, secar al aire, lavar con 50 ml. de agua destilada, volver a secar al aire y secar a

155



160 la estufa bajo vacío a 60° aproximadamente. Triturar y tamizar.

- Resultado obtenido: 16 g. La tenencia en quinina base del producto en su estado natural es del 54,6 % (o sea el 58 % del producto seco).

EJEMPLO 11 = Arabogalactan-sulfato de quinidina.

165 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 10, pero añadir, en lugar del clorhidrato de quinina, 11,1 g. de clorhidrato de quinidina anhidro (o sea 10 g. en base anhidra) disuelto en 250 ml. de agua destilada a 60°.

170 - Resultado obtenido: 16,8 g. La tenencia en quinidina base del producto en su estado natural es del 54 % (o sea el 58 % sobre el producto seco).

EJEMPLO 12 = Arabogalactan-sulfato de quinicina.

175 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 10 pero añadir, en lugar del clorhidrato de quinina, 11,3 g. de clorhidrato de quinicina disuelto en 50 ml. de agua destilada a 60° (o sea 10 g. en base anhidra). El precipitado pastoso se deshidrata con sucesivos lavados con acetona y, después, se seca a la estufa bajo vacío a 60°. Triturar y tamizar.

180 Resultado obtenido: 16 g. La tenencia en quinicina base del producto en su estado natural es del 47,9 %.

EJEMPLO 13 = Arabogalactan-sulfato de hidroquinidina.

185 Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 10 pero añadir, en lugar del clorhidrato de quinina, 11,3 g. de clorhidrato de hidroquinidina disuelto en 300 ml. de agua destilada a 60° (o sea 10 g. en base anhidra). El precipitado pastoso se deshidrata con sucesivos lavados con acetona y, después, se seca en estufa bajo vacío a 60°. Triturar y tamizar.



190 - Resultado obtenido: 14,5 g. La tenencia en hidroquinina base del producto en su estado natural es del 54 %.

EJEMPLO 14 = Arabogalactan-sulfato de hidroquinicina.

Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 10 pero añadir, en lugar del clorhidrato de quinina, 56 ml. de una solución al 20 % de clorhidrato de hidroquinicina, (o sea 10,1 g. en base anhidra). El producto pastoso obtenido se seca directamente a la estufa bajo vacío a 60°. 195

- Resultado obtenido: 16 g. La tenencia en hidroquinina base del producto en su estado natural es del 47,6 %.

200 EJEMPLO 15 = Arabogalactan-sulfato de cinconicina.

Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 10 pero añadir, en lugar del clorhidrato de quinina, 51 ml. de una solución al 20 % de clorhidrato de cinconicina (o sea 9,1 g. en base anhidra). Desecar directamente el producto pastoso obtenido, en estufa bajo vacío a 60°. 205

- Resultado obtenido: 13,5 g. La tenencia en cinconicina base del producto en su estado natural es del 51,6 %.

EJEMPLO 16 = Arabogalactan-sulfato de hidrocinconicina.

Operar según el procedimiento descrito en el ejemplo 10 pero añadir, en lugar del clorhidrato de quinina, 51 ml. de una solución al 20 % de clorhidrato de hidrocinconicina (o sea 9,1 g. en base anhidra). Desecar el producto directamente en la estufa bajo vacío a 60°. 210

- Resultado obtenido: 14,5 g. La tenencia en hidrocinconicina del producto en su estado natural es del 52,4 %. 215

Los seis primeros ejemplos ilustran la preparación de galactan-sulfatos de los principales alcaloides de la quinina enumerados anteriormente, los seis últimos ejemplos ilustran los procedimientos de preparación de los arabogalactan-sulfatos de los mismos alcaloides, y los ejemplos 8 y 9 ilustran la preparación de otras dos sales de quinidina. 220



con otros dos polisacáridos-sulfatos.

225 En todos los casos, los compuestos obtenidos son muy poco solubles en el agua, y durante la administración oral, las concentraciones sanguíneas obtenidas en alcaloide son siempre muy claramente más elevadas con estos compuestos que con los sulfatos de los mismos alcalóides, según lo ilustran las cuatro parejas de curvas reproducidas en los dibujos anexos, sobre los cuales:

230 La fig. 1^a, ilustra comparativamente la tenencia en sangre de quinidina después de la administración de dosis equivalentes de galactan-sulfato de quinidina (compuesto del Ejemplo 1) y de sulfato de quinidina. Las curvas se han establecido conforme al Proceso de Ensayo "A" que expondremos más tarde.

235 La fig. 2^a, ilustra comparativamente la tenencia en sangre de quinina después de la administración de dosis equivalentes de galactan-sulfato de quinina (compuesto del Ejemplo 2) y de sulfato de quinina. Las curvas se han establecido conforme al Proceso de Ensayo "B" que expondremos más tarde.

240 La fig. 3^a, ilustra comparativamente la tenencia en sangre de hidroquinidina después de la administración de dosis equivalentes de galactansulfato de hidroquinidina (compuesto del Ejemplo 4) y de sulfato de hidroquinidina. Las curvas se han establecido conforme al Proceso de Ensayo "C" que expondremos más tarde.

245 La fig. 4^a, ilustra comparativamente la tenencia en sangre de quinidina después de la administración de dosis equivalentes de arabogalactan de quinidina (compuesto del Ejemplo 10) y de sulfato de quinidina. Las curvas se han establecido conforme al Proceso de Ensayo "A" ya citado.



Refiriéndonos en primer término a la fig. 1A, el Proce-
so de Ensayo "A" es el siguiente:

255 La experimentación se realiza sobre ratas de raza (Char-
les River), con un peso medio de 160 g. Se administran los
dos compuestos por vía oral en dosis respectivas de 950 -
mg./kg. para el galactan-sulfato de quinidina, y de 500 -
mg./kg. de sulfato de quinidina de forma tal que, en los -
260 dos casos, la cantidad de quinidina base ingerida sea de -
435 mg./kg. los animales son sacrificados al cabo de 1/2,
1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 18 y 24 horas y la tenencia en san-
gre de quinidina se evalúa en μ g./ml. para ser llevada so-
bre el gráfico. Las curvas -1- y -2- representan la quini-
265 na en μ g./ml. en función del tiempo en horas, aplicándose
la curva -1- a los animales que han recibido el galactan--
sulfato de quinidina y la curva -2- a los animales que han
recibido el sulfato de quinidina. La dosificación de la -
quinidina (efectuada sobre 10 animales para cada caso) se
270 realiza sobre el total de la sangre. A este efecto, se lle-
va previamente la sangre sobre heparina al 0.1 %. Se mide
un volumen exacto de sangre comprendido entre 2 y 3 ml. y
se añaden 0.2 ml de sosa 2N. Se mezcla la muestra de ensa-
yo con 10 g. de sulfato de sodio anhidro y se tritura para
275 obtener un polvo homogéneo que se extracta por 30 ml. de -
cloroformo. Se agita durante 15 minutos y se seca al aire,
se enjuaga con 10 ml. de cloroformo y se une el extracto -
clorofórmico, que se ha extraído por 3 ml. de ácido sulfú-
rico 2N. Después de agitar durante 10 minutos, se recoge la
280 solución acuosa ácida y se determina la densidad óptica a
350 m , Se realiza una muestra testigo en blanco en las -
mismas condiciones. Se ejecutan los cálculos con respecto
a las soluciones de sulfato de quinidina de valor conocido



285

y los resultados se expresan en sulfato de quinidina por ml. de sangre.

La comparación de las curvas -1- y -2-, muestra la muy clara diferencia entre el comportamiento de los dos compuestos administrados:

290

La ingestión de sulfato de quinidina determina una concentración sanguínea elevada de corta duración que se traduce con un vértice en la 4ª hora, mientras que la administración del galactan-sulfato de quinidina provoca una concentración sanguínea elevada hasta la 8ª hora, lo cual se traduce en un aplastamiento de la curva. A la 8ª hora, la concentración sanguínea en quinidina obtenida con el galactan-sulfato es el doble que la conseguida con el sulfato de quinidina.

295

300

Los resultados observados experimentalmente se confirman mediante los ensayos clínicos efectuados con el galactan-sulfato de quinidina y el arabogalactan de quinidina. Las dosificaciones sanguíneas efectuadas sobre personas, muestran que las concentraciones obtenidas se mantienen en una tasa elevada durante, al menos, 8 horas después de la administración de estos productos mientras que ellas caen rápidamente cuando se administra el sulfato de quinidina. Las observaciones clínicas relativas en particular a las alteraciones del ritmo cardiaco, demuestran el interés terapéutico de estas preparaciones que permiten obtener una acción regular con una posología más espaciada.

305

310

Refiriéndonos ahora a la fig. 2ª, el Proceso de Ensayo "B", para la dosificación de la quinina en la sangre, es parecido al Proceso "A"; la quinina y la quinidina presentan ambas un máximo de absorción a $\lambda = 350 m\mu$ en solución en el ácido sulfúrico 2N. En este ensayo, se administran -



315 980 mg./kg. de galactan sulfato de quinina y 460 mg./kg. de sulfato de quinina (o sea, en los dos casos, 400 mg. en base). Las curvas -3- y -4- muestran las variaciones de la quininémi^a en g./ml. en función del tiempo en horas, después de la administración de galactan sulfato de quinina (curva -3-) y de sulfato de quinina (curva -4-), respectivamente. Destaca claramente que, con el sulfato de quinina, la tasa sanguínea disminuye rápidamente después del máximo alcanzado en 4 horas; por el contrario, esta tasa se mantiene elevada hasta la hora 8^a con el galactan sulfato de quinina.

320 Si nos referimos a la fig. 3^a, el Proceso de Ensayo "C" para la dosificación de la hidroquinidina en la sangre, es aún parecido al Proceso "A"; se efectúan igualmente las dosificaciones espectrofotométricas a $\lambda = 350 m\mu$. En este caso, la dosis oral es de 1,04 g./kg. de galactansulfato de hidroquinidina y de 0,459 g./kg. de sulfato de hidroquinidina (o sea, en los dos casos, 400 mg. en base). La curva -5- muestra las variaciones de la hidroquinidina después de la administración del galactan sulfato, mientras que la curva -6- ilustra la administración del sulfato. Su comparación demuestra bien los efectos favorables del galactansulfato sobre la permanencia de concentraciones sanguíneas elevadas durante un período prolongado.

335 Finalmente, si nos referimos a la fig. 4^a, vemos que la administración de 766 mg./kg. de arabogalactan sulfato de quinidina asegura la permanencia de una tasa sanguínea elevada y de larga duración (curva -7-), comparada con la administración de 500 mg. de sulfato de quinidina (curva -8-) (o sea, en los dos casos, 435 mg. de base).

340 Han sido obtenidos resultados parecidos con otros miembros de la familia de los alcaloides de la quinquina cuya

345



380

consiste en operar una doble descomposición entre una sal alcalina soluble de un polisacárido sulfato y una sal soluble de un alcaloide de la quinquina, con el resultado de que la combinación que se forma y precipita es insoluble, siendo consecuencia de la salificación de las funciones ácidas $-SO_3H$ del polisacárido por el alcaloide considerado y estando el contenido de alcaloide por cada compuesto en función del contenido de agrupaciones $-SO_3H$ del polisacárido sulfatado.

385

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTIESPASMÓDICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIRETIICOS Y ANTIMALARICOS DE ACCION PROLONGADA", según la reivindicación 1a, caracterizado porque la porción alcaloide de la quinquina de los compuestos se elige entre la quinina, la quinidina, la hidroquinidina, la quinicina, la cinconicina la hidroquinicina y la hidrocinconicina.

390

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTIESPASMÓDICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIRETIICOS Y ANTIMALARICOS DE ACCION PROLONGADA", según la reivindicación 1a, caracterizado porque la porción de polisacárido sulfatado de los compuestos se elige entre los polisacáridos sulfatados naturales, como el galactan-sulfato o carraghenato y el galactoglucan-sulfato o furcellaran, o los polisacáridos sulfatados obtenidos por vía química, como el sulfato de dextrana y el arabogalactan-sulfato obtenido por sulfatación del stractan.

395

400

4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTIESPASMÓDICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIRETIICOS Y ANTIMALARICOS DE ACCION PROLONGADA", según la reivindicación 1a, caracterizado porque consiste en poner en suspensión 20 g. de carraghenato, cuya tenencia en sulfato esté

405



comprendida entre 25 y 27 %, en 60 ml. de metanol; añadir
9,6 g. de una dilución de ácido sulfúrico al tercio, en
410 agitación y manteniendo la suspensión a 50-55° durante 3 h
secar al aire el galactansulfato y reponerle en suspensión
en 60 ml. de metanol al 80 %; secar al aire de nuevo y la-
var el producto tres veces con 12 ml. de metanol; disolver
el producto en 500 ml. de agua a 60° bajo agitación y lle-
415 var el pH a 6 con sosa normal; manteniendo la temperatura
constante de 60°, añadir poco a poco, bajo agitación, 14,8
g. de sulfato de quinidina conteniendo 86,8 % de quinidina
base, ó 15 g. de clorhidrato de quinina a 2 moléculas de -
agua previamente disuelto en 100 ml. de agua a 60°, ó 13,8
420 g. de clorhidrato de quinicina previamente disuelto en 50
ml. de agua a 60° y conteniendo 12,6 g. de quinicina base,
ó 13,6 g. de clorhidrato de hidroquinidina disuelto en 150
ml. de agua a 60° y conteniendo 12,3 g. de hidroquinidina
base, ó 12,4 g. de clorhidrato de cinconicina disuelto en
425 60 ml. de agua y conteniendo 11 g. de cinconicina base, ó
12,4 g. de clorhidrato de hidrocinconicina disuelto en 60
ml. de agua y conteniendo 11 g. de hidrocinconicina base,
ó 13,6 g. de clorhidrato de hidroquinicina disuelto en 70
430 ml. de agua y conteniendo 12,3 g. de hidroquinicina base,
y continuar la agitación durante 30 minutos a 60° dejando -
luego enfriar a la temperatura del laboratorio; después de
una noche, secar el producto al aire y lavarlo con 100 ml.
de agua; después de un último secado al aire, secar en es-
tufa bajo vacío a 60° aprox.; triturar y tamizar para obte-
435 ner un polvo homogéneo que, respectivamente, es el galac-
tan-sulfato de quinidina, de quinina, de quinicina, de hi-
droquinidina, de cinconicina, de hidrocinconicina y de hi-
droquinicina.



440 5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICA-
445 MENTOS ANTIESPASMÓDICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIRÉTICOS Y -
ANTIMALÁRICOS DE ACCIÓN PROLONGADA", según las reivindicaciones 1ª y 4ª, caracterizado porque, al reemplazar el carragenato por furcellaran, cuya tenencia en sulfato está comprendida entre 15 y 20 %, y añadiendo 9 g. de clorhidrato de quinidina disuelto en 200 ml. de agua destilada y -
450 conteniendo 8,10 g. de quinidina base, en lugar de los pesos y alcaloides antes citados, se obtiene un producto que es el galactoglucan-sulfato de quinidina.

450 6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTIESPASMÓDICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIRÉTICOS Y ANTIMALÁRICOS DE ACCIÓN PROLONGADA", según la reivindicación 1ª, caracterizado porque consiste en disolver en 200 ml. de agua destilada, al baño de maría a 60º, 10 g. de dextran-sulfato de sodio conteniendo entre 14,7 y 17,4 % de -
455 azufre, añadiendo poco a poco y bajo agitación continua 19,5 g. de sulfato de quinidina conteniendo 17 g. de quinidina base, continuando la agitación durante 30 minutos al baño de maría y después, siempre bajo agitación, dejar enfriar a la temperatura ordinaria; después de una noche a 4º, se-
460 car al aire y lavar con 100 ml. de agua destilada, volviendo a secar al aire y, después, en estufa bajo vacío a 60º aprox.; triturar y tamizar para obtener un polvo homogéneo que es el dextran-sulfato de quinidina.

465 7a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTIESPASMÓDICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIRÉTICOS Y ANTIMALÁRICOS DE ACCIÓN PROLONGADA", según la reivindicación 1ª, caracterizado porque consiste en disolver en 30 ml. de agua, al baño de maría a 60º, 10,8 g. de arabogalactan-sulfato de calcio cuya tenencia en sulfato está conte-



- 470 nida entre 46 y 48 %, y en disolver 12,3 g. de clorhidrato de quinina a 2 moléculas de agua (10,1 g. en base anhidra) en 100 ml. de agua a 60-70º, ó 11,1 g. de clorhidrato de quinidina anhidro (10 g. en base anhidra) disuelto en 250 ml. de agua destilada a 60º, ó 11,3 g. de clorhidrato de quinicina (10 g. en base anhidra) disuelto en 50 ml. de agua destilada a 60º deshidratando con sucesivos lavados con acetona, ó 11,3 g. de clorhidrato de hidroquinidina (10 g. en base anhidra) disuelto en 300 ml. de agua destilada a 60º deshidratando con sucesivos lavados con acetona, ó 56 ml. de una solución al 20 % de clorhidrato de hidroquinicina (10, 1 g. en base anhidra) secando directamente en estufa bajo vacío ó 51 ml. de una solución al 20 % de clorhidrato de cinconicina (9,1 g. en base anhidra) secando directamente en estufa bajo vacío, ó 51 ml. de una solución al 20 % de clorhidrato de hidrocinconicina (9,1 g. en base anhidra) secando directamente en estufa bajo vacío; reuniendo poco a poco y bajo agitación las dos soluciones y manteniendo la temperatura a 60º, continuando la agitación durante 30 minutos siempre a 60º dejando enfriar y, después de una noche a 4º, secar al aire, lavar con 50 ml. de agua destilada, volver a secar al aire y secar a la estufa bajo vacío a 60º aprox.; triturar y tamizar para obtener un polvo homogéneo que, respectivamente, es el arabogalactan-sulfato de quinina, de quinidina, de quinicina, de hidroquinidina, de hidroquinicina, de cinconicina y de hidrocinconicina.

8ª.- Por último, se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, - - - - -

p o r

500 " PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS

-9. JUL



ANTIESPASMODICOS, ANTIARRITMICOS, ANTIPIRETTICOS y ANTIMALARICOS DE ACCION PROLONGADA".

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva, que consta de diez y ocho páginas, escritas a máquina por una sola cara, y dibujos que se acompañan.

Madrid, 9 de Julio de 1.969

P.A.,

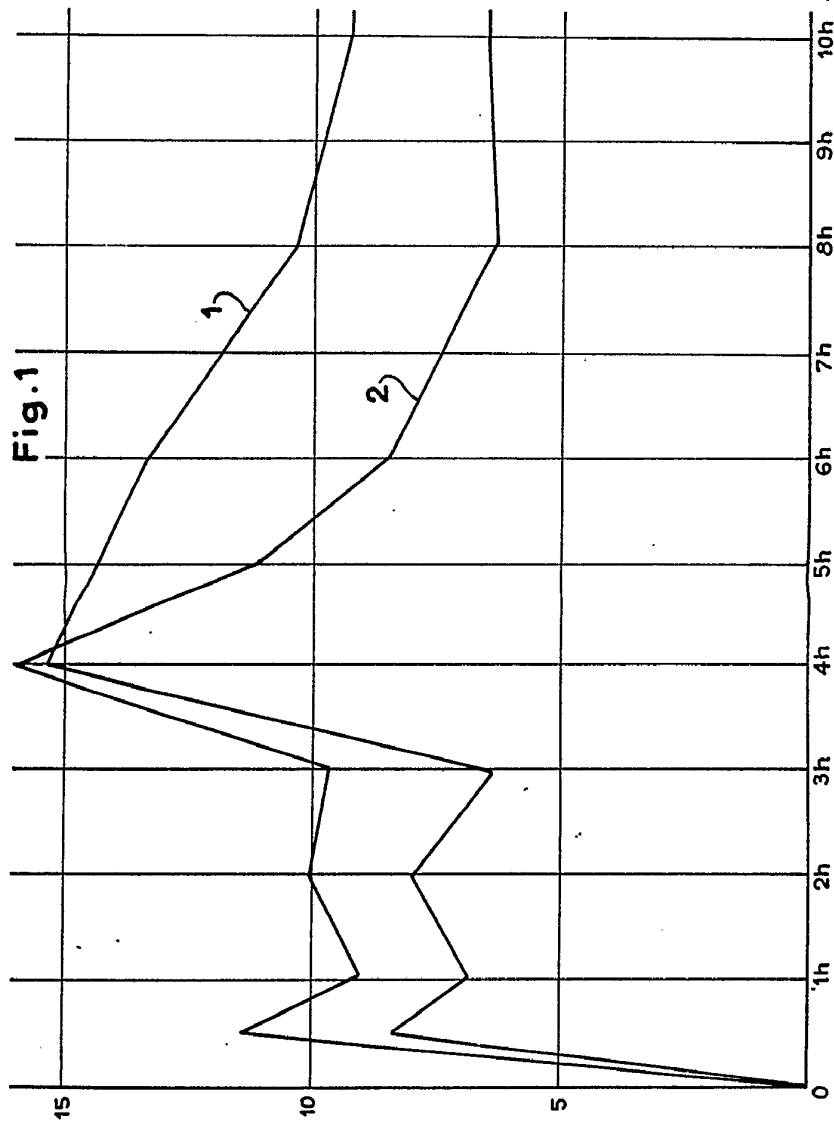
367337

SOCIÉTÉ GÉNÉRALE DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES "SOGIRAS", Société Anonyme

4 HOJAS

369337

LAMINA 1



ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 de Julio de 1.969

Pa...

369337

SOCIETE GENERALE DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES "SOGIRAS", Société

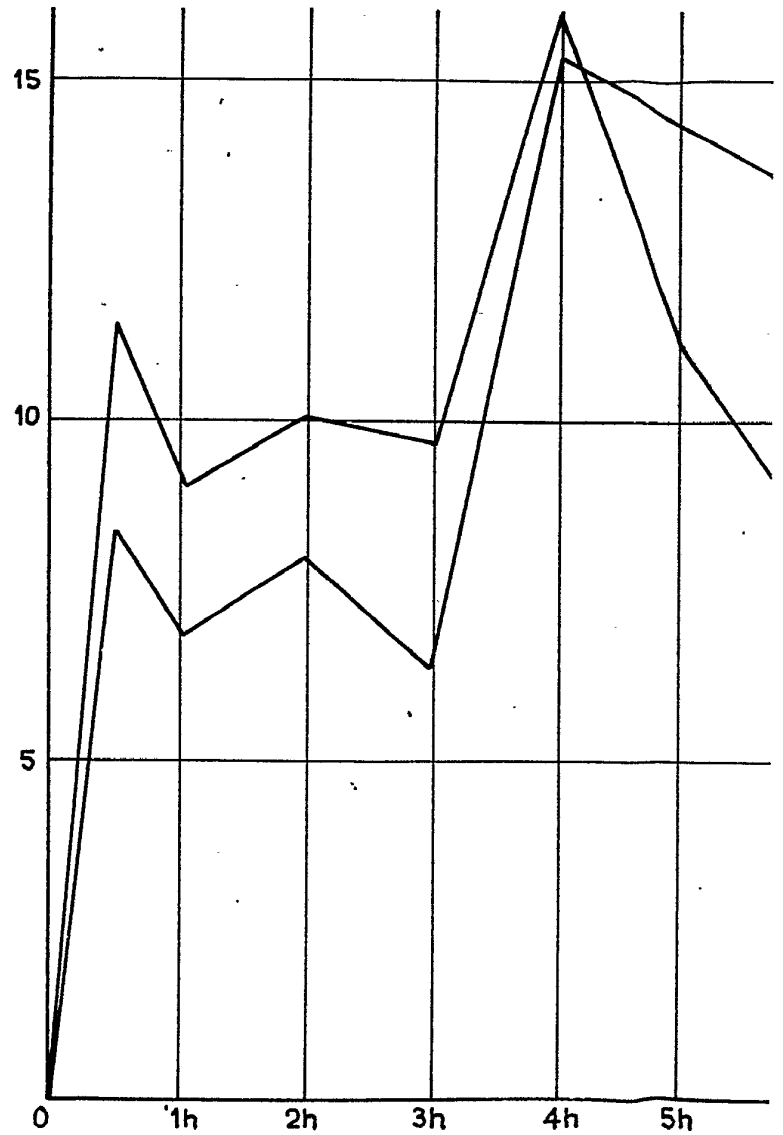
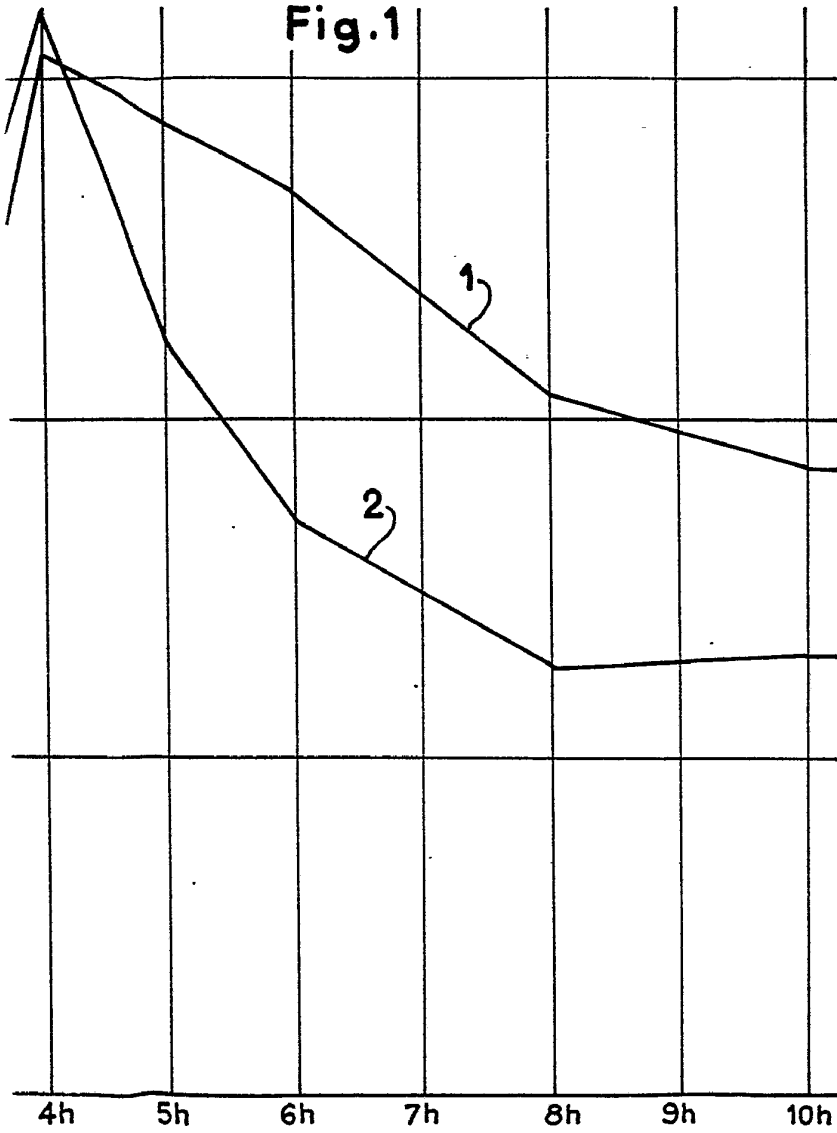




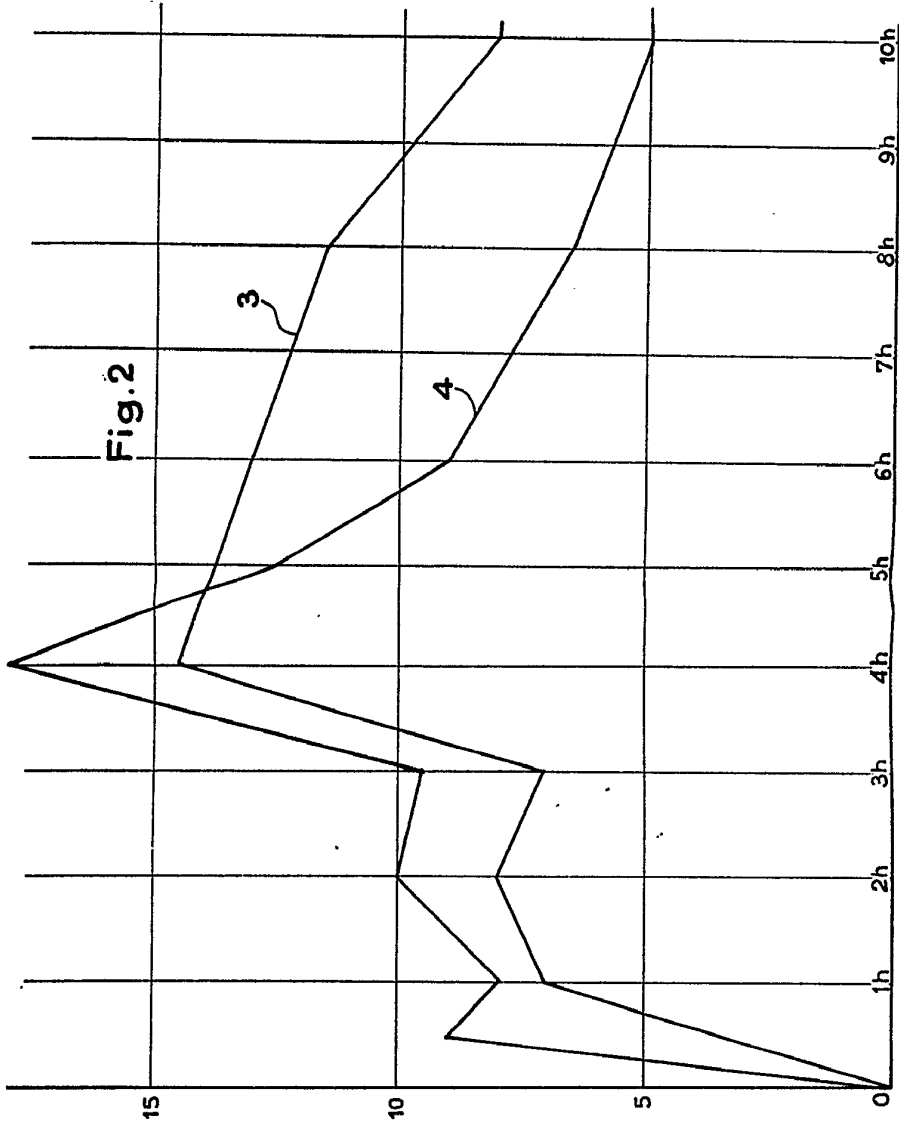
Fig.1



ESCALA VARIABLE

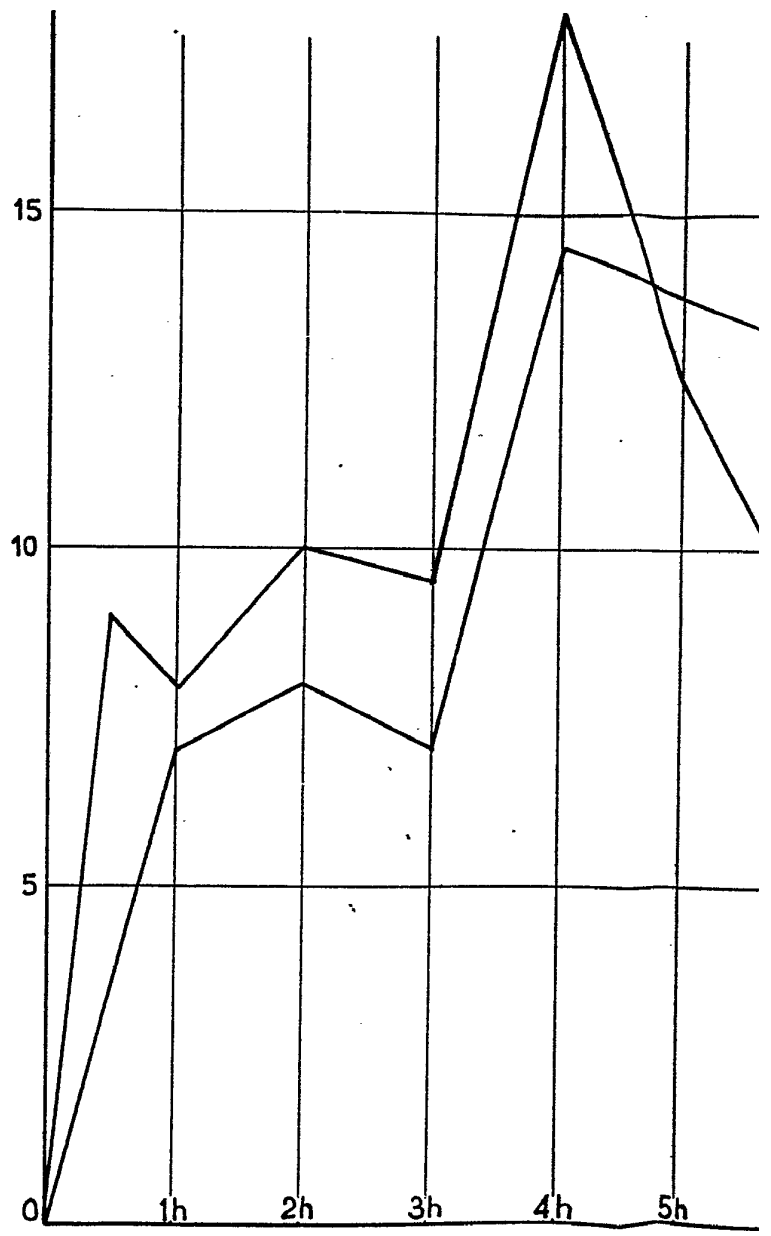
Madrid, 9 de Julio de 1.969

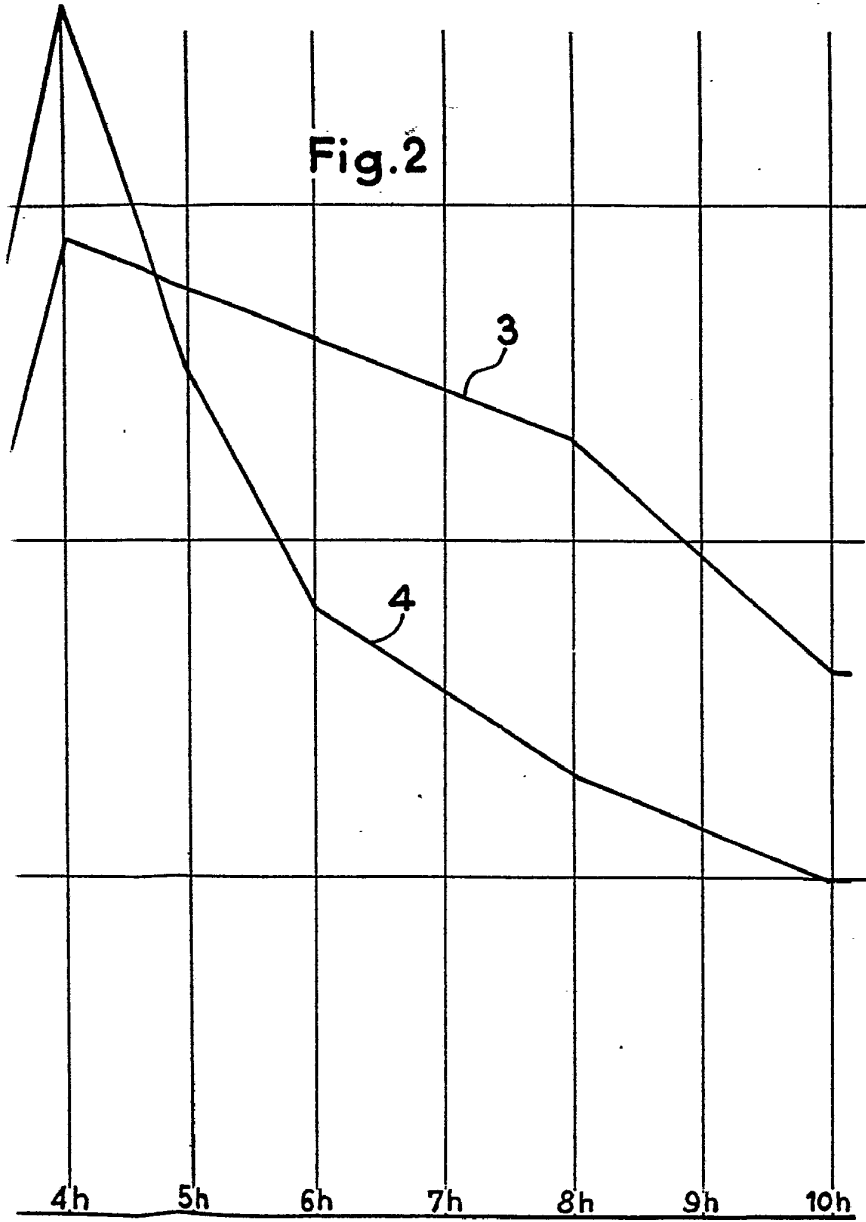
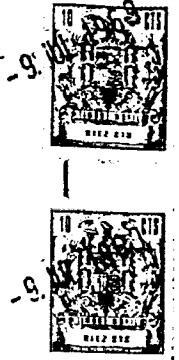
P.A.,



Madrid, 9 Julio 1.969

P.A. 7

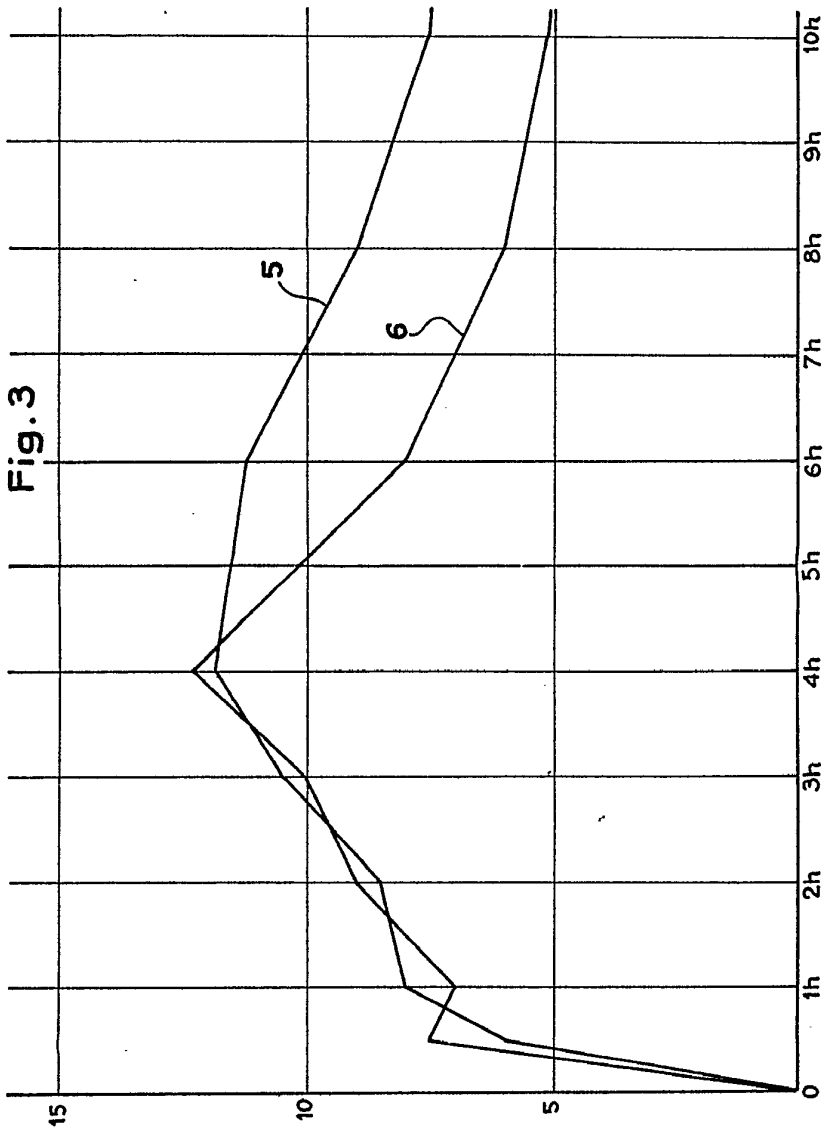
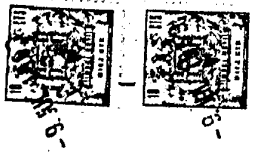




ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 Julio 1.969

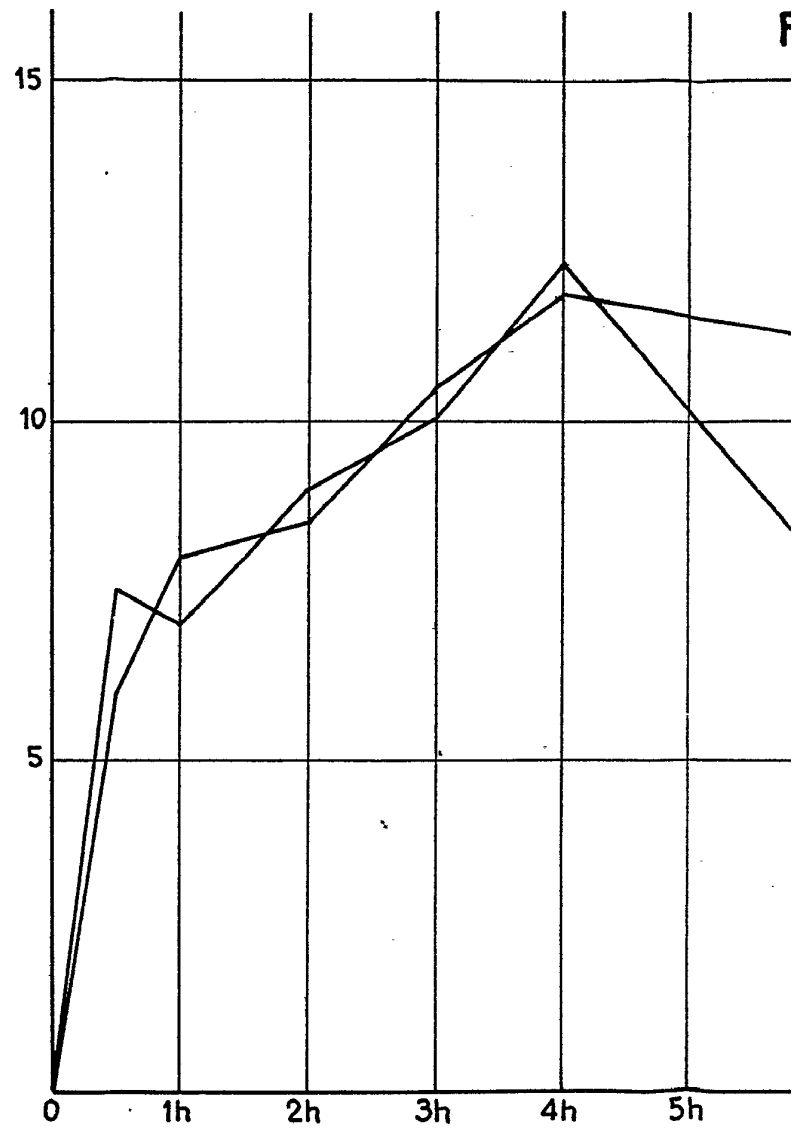
P.A.,



ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 Julio 1.969
P.A.,

[Handwritten signature and notes]



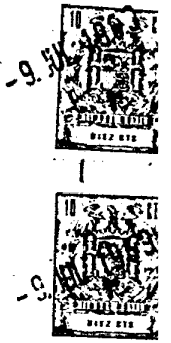
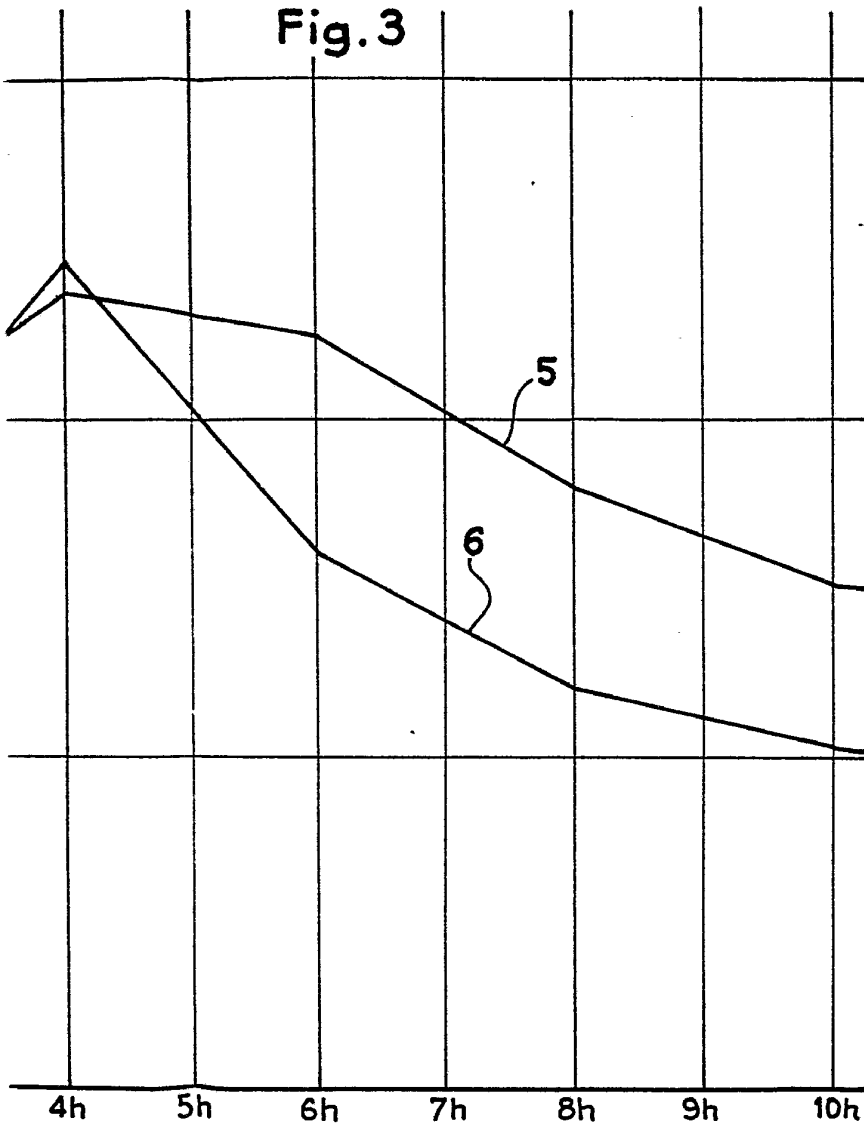


Fig. 3



ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 Julio 1.969

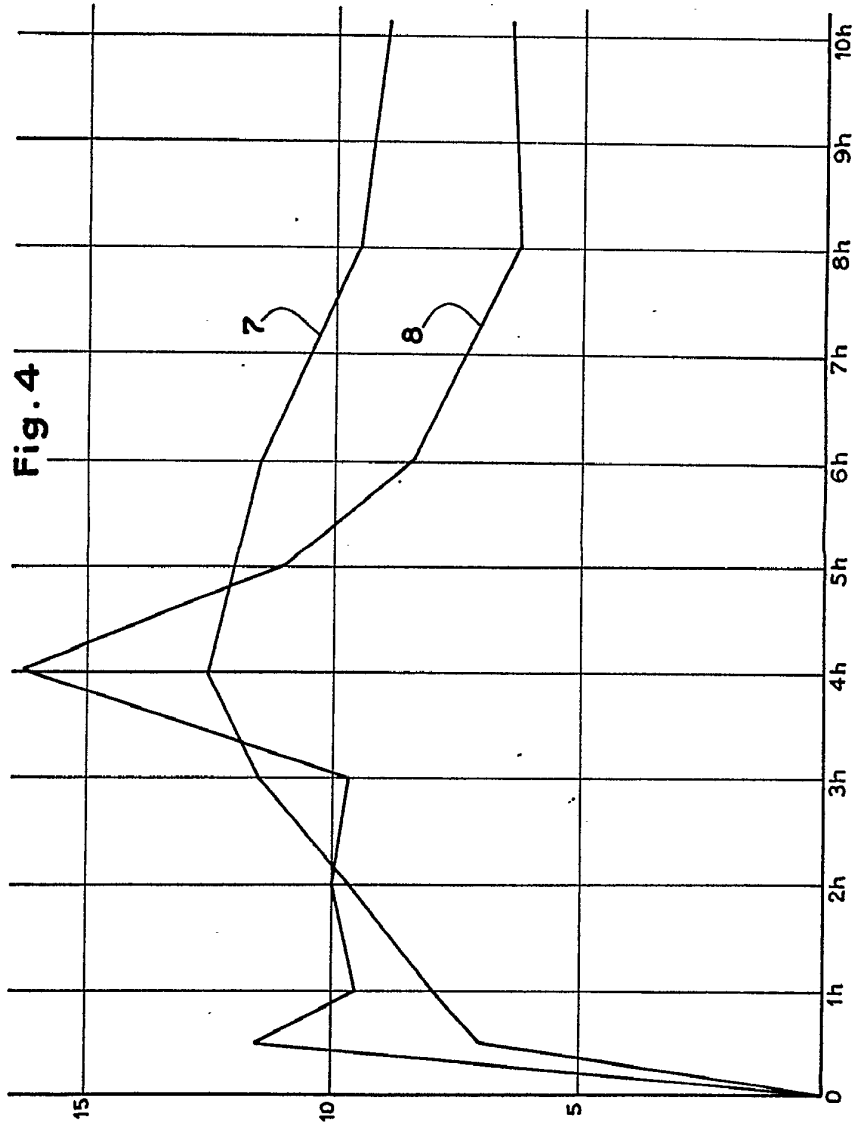
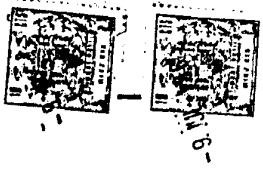
P.A.,

369,337

SOCIETE GENERALE DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES "SOGERAS" Société anonyme 4 HOJAS

LAMINA 4

369337

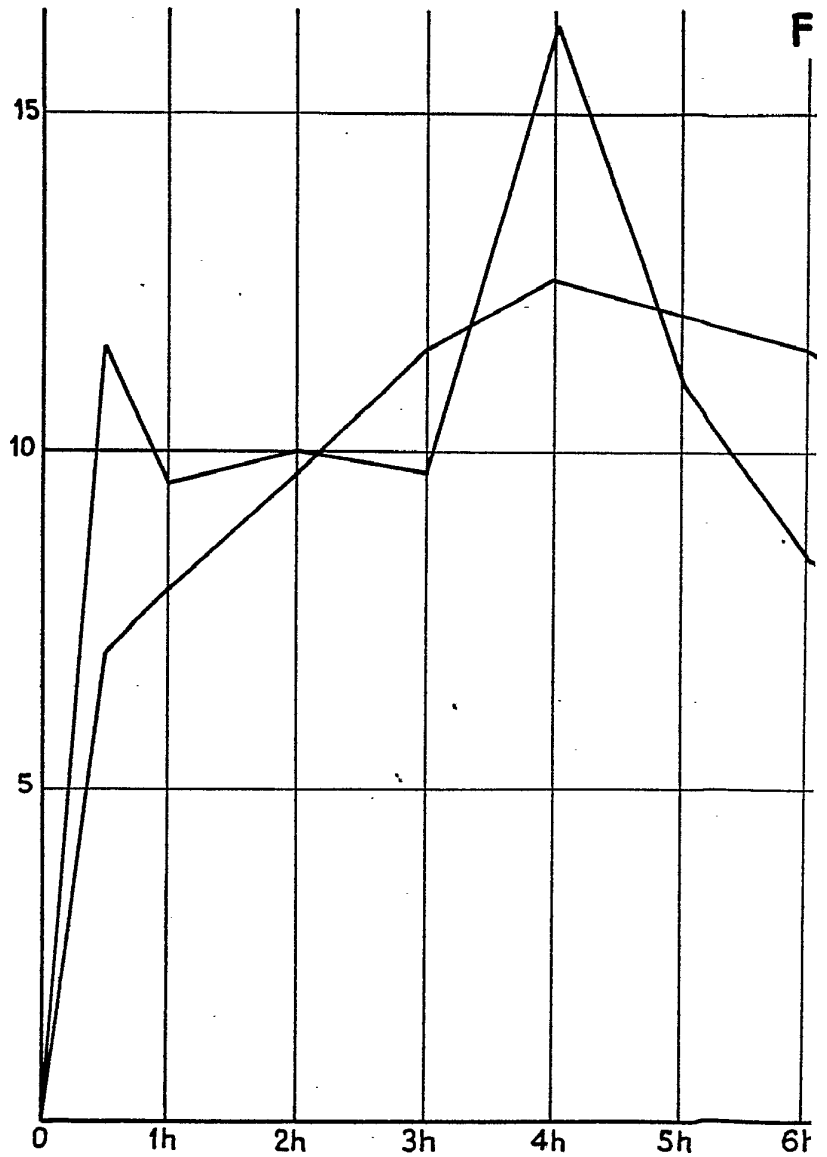


ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 Julio 1.969
P.A.

369337

SOCIETE GENERALE DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES "SOGERAS", Société An

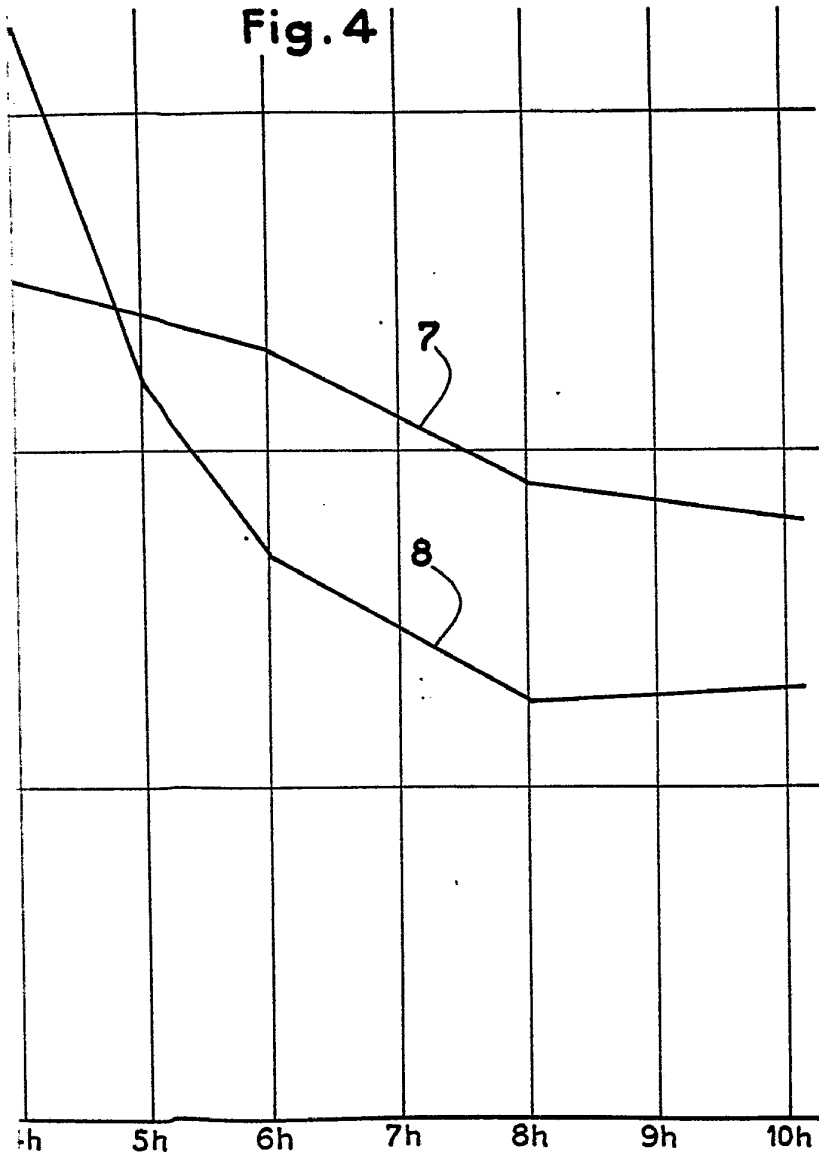


369337



-9.11

Fig. 4



ESCALA VARIABLE

Madrid, 9 Julio 1.969

P.A.,