

377523

377523

P.- 44.145

A61K 27/00 C07 F 7/00, C07 C 101/04
C01 G 17/00

Case 230
 SECCION TECNICA
 CLASIFICACION
 CLASE A61
 SUBCLASE K



Memoria descriptiva

377523

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DAIICHI YAKUHIN SANGYO KABUSHIKI KAISHA

entidad / de nacionalidad japonesa

con domicilio en No 3, 2-chome, Edobashi, Nihonbashi,
Chuo-ku, Tokyo-to, Japon.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR UNA SUSTANCIA COMBINADA,
COMPUESTA DE ACIDO GERMANICO Y CISTEINA"

(Clase Internacional A61K)

10.3.70.

14 MAR



Esta invención se refiere al nuevo compuesto de ácido germánico y cisteína que exhibe efectos terapéuticos en relación con el cáncer, enfermedades inflamatorias, y eczema acuoso cuando se administra por vía oral o se inyecta, y a un procedimiento para la preparación del mismo por medio de adición de cisteína a la solución acuosa de ácido germánico que se obtiene disolviendo dióxido de germanio en agua caliente.

Se ha dicho convencionalmente que la inflamación es un tipo de reacción defensiva por parte del organismo vivo que ha encontrado un cierto estímulo, y que la concentración de ión hidrógeno en el área inflamada es relativamente alta. Se sabe también que las células del cáncer poseen un potencial eléctrico de membrana más alto que las células normales. El germanio, cuyo número atómico es 32, posee 32 electrones, de los cuales 4 electrones están situados en la órbita externa. Algunos de estos 4 electrones son susceptibles de saltar hacia el exterior dependiendo de las circunstancias, dejando el resto de los electrones desequilibrados, lo cual hace que el átomo que de con tendencia a atraer electrones procedentes de los alrededores.

Por consiguiente, se supone que el germanio se apodera de electrones del ión hidrógeno procedente del área inflamada para restablecer el potencial eléctrico de un valor anormal a un valor normal, o para suspender la función orgánica de las células del cáncer, forzando para ello el potencial eléctrico anormal de las células del cáncer hasta un valor normal inferior.

Esta invención se refiere a un nuevo compues-

30
10.3.70.



to de ácido germánico y cisteína que exhibe efectos tetra-
péuticos, y a un procedimiento para la fabricación del
mismo caracterizado por el hecho de que la cisteína se
añade a la solución acuosa de ácido germánico obtenida co
5 mo resultado de disolución de dióxido de germanio en agua
caliente, con lo cual la cisteína se calienta y se hace
reaccionar con dicha solución, con su pH ajustado al va-
lor de 4 aproximadamente.

La razón por la cual ha de ajustarse el pH al
10 valor de 4 aproximadamente desde el principio hasta el
fin de la adición de cisteína a la solución de ácido ger-
mánico en el procedimiento de esta invención, es la si-
guiente:

La solución acuosa de cisteína, que es neutra,
15 es muy inestable, y si se calienta, se convierte en un
derivado de tiazolidina; si se calienta en condiciones al-
calinas se transforma en ácido pirúvico con desprendimien-
to de sulfuro de hidrógeno y amoníaco, y en tales condi-
ciones el ácido germánico no puede combinarse con la cis-
teína.
20

El compuesto obtenido por el procedimiento de
esta invención es un polvo cristalino blanco y sin olor,
fácilmente soluble en agua. La solución acuosa del mismo
es incolora y transparente, y de sabor ligeramente dulce.
25 Tiene reacción ácida, y la solución del mismo al 1% pre-
senta un pH de 4,3 a la temperatura de 13°C, presentando
la solución al 0,2% un pH de 4,6 a la misma temperatura.
Este compuesto no puede disolverse en el disolvente orgá-
nico. Si se calienta, éste se descompone y deja de presen-
tar un punto de fusión predeterminado; éste reacciona posi
30

10.3.70.

14



tivamente, tanto con el reactivo de nitroprusiato como con la fenilfurorona, indicando que se trata de la combinación de ácido germánico y cisteína.

5 El producto se halla totalmente exento de toxicidad. Tanto si se toma oralmente o inyectado, los órganos internos no se ven afectados después de la circulación del mismo por el cuerpo. Se excreta totalmente con la heces, la orina y el sudor. En el caso de la inyección hipodérmica, la DL₅₀ (dosis letal al 50%) para los ratones es de 2,75 g/kg.

10 El producto de esta invención se inyectó a un ratón en el que se había ocasionado el padecimiento de una enfermedad del hígado causada por tetracloruro de carbono, y se sometió el ratón al examen microscópico en cuanto a la posible aparición de degeneración grasa, con el resultado de que no se encontró degeneración grasa en absoluto. Se hizo que un paciente que sufría hepatitis in fecciosa tomase 60 mg de este producto por día durante 15 días aproximadamente, con el resultado de que su estado evolucionó favorablemente. Se hizo que pacientes que sufrían reumatismo tomaran 60 mg de este producto por día durante aproximadamente 15 días, con el resultado de que la mayoría de ellos pasaron a un estado de convalecencia. Se hizo que un paciente que sufría eczema acuoso tomase 25 60 mg de este producto por día durante un mes aproximadamente, con el resultado de que su estado evolucionó favorablemente.

30 Así, puede llegarse a la conclusión de que el compuesto, repartido por el cuerpo, ha restablecido la normalidad del potencial eléctrico anormal del área infla

10.3.70.

377523

- 8 AGO. 1970



nada, curando satisfactoriamente la inflamación. El resultado del experimento que se llevó a cabo contra el cáncer sólido de Ehrlich por el uso del producto de la presente invención.

5

Condiciones del experimento:

10

Se inyectaron cien millones de células de cáncer de Ehrlich bajo la piel de ratones, los cuales se dejaron desatendidos durante 15 días después de ello. Posteriormente, de entre estos ratones, se seleccionaron los ratones que parecían un cáncer sólido extendido, sometiéndolos a una inyección hipodérmica de 25 γ de este producto por día sobre diferentes áreas del cuerpo durante 20 días aproximadamente.

15

El resultado de este experimento es como si-

guet

10.3.70.

- 5 -

377523

POOR QUALITY

10.3.70.

Handwritten mark

1 0 1

	Número de Ratones	Número de ratones curados		Número de Muertes y Supervivencias	
		Día 150	Día 200	Muertes de cáncer (día 150)	Supervivencias (día 200)
Grupo sometido a la inyección	7	2	2	0	7
Grupo de referencia	7	1	1	2	5

8 AGO



377523



En el grupo de 7 ratones sometidos a inyección, se curaron 4 ratones, resultando el porcentaje de curaciones de un 60% aproximadamente (ó 4/7), y en este grupo no murió ningún ratón, ni siquiera 35 días después que se habían trasplantado sobre ellos las células del cáncer. Así, este compuesto demostró poseer una capacidad bastante eficiente de prolongación de la vida de los ratones.

Por tanto, como este compuesto ha alcanzado éxito en la recuperación del potencial eléctrico de las células anormales cancerosas a las condiciones normales y en suspender las funciones vitales de las células cancerosas, se puede considerar que el experimento presente ha alcanzado éxito en cuanto a establecer que este compuesto ha logrado el propósito liberando y capturando electrones del ión hidrógeno en el organismo vivo.

A continuación se dan algunas realizaciones de esta invención:

1. El paciente considerado, médico, de 40 años, había sido un hombre sano, libre de toda enfermedad importante. Sin embargo, era muy susceptible a la ictericia, y propenso a sentir gran fatiga. Y su reacción de gelatina era estable. No obstante, presentaba un síntoma que puede explicarse como "tendencia a síntoma agudo". Así pues, se le diagnosticó como un caso de hepatitis aguda y fue hospitalizado el 26 de enero de 1968. El GOT acusó más de 600 unidades, y el GPT más de 450 unidades.

Después de 6 meses de tratamiento, salió del hospital. Durante aproximadamente un mes después de la hospitalización, GOT y GPT acusaron más de 100 unidades. Pasados tres meses y medio, arrojaron valores de 30-70

10.3.70.

14



unidades, y mes y medio más tarde, salió finalmente del hospital.

Después de su salida del hospital, continuó todavía haciendo reposo, e intentó volver a hacer vida normal gradualmente. Durante este período de tiempo, no presentó síntoma subjetivo especial alguno, pero tenía propensión a fatigarse en cierto grado.

El 1 de mayo de 1969, comenzó a tomar una tableta de esta invención, 1 tableta cada vez (conteniendo 25 mg de este material), dos veces al día. Los valores GOT y GPT descendieron a 20 unidades estables al cabo de una semana, y el paciente no volvió a sentir fatiga nunca más. Por ello, pasados 3 meses aproximadamente, dejó de tomar las tabletas. Después de ello, GOT y GPT no han variado, permaneciendo en 10 unidades. Por consiguiente, su caso puede ahora considerarse como completamente curado en vista de los valores encontrados de GOT, GPT, proteína total, kunkel, cimol, índice de ictericia, colinesterasa, alcalifosfatasa, etc. La estabilización de valores de GOT y GPT se puede considerar que es la consecuencia de la administración de la medicina de la presente invención, basándose en la evolución del caso antes y después de dicha administración.

No se observó efecto secundario alguno en relación con la administración de esta medicina.

2. El sujeto paciente fue una mujer, de 42 años, cuyo caso se diagnosticó como artritis reumática crónica (en el tercer período 7 años después del acceso) mediante la diagnosis normalizada establecida por la Asociación Americana de Reumatismo. Las inyecciones de este medicamento

30
10.3.70.

5.4.73



(25 mg/ 1 ml) se pusieron en 6 a 8 puntos diferentes de la zona infectada dos o tres veces por semana, en la cantidad de 0,2 - 0,3 ml cada vez. El resultado fue que los dolores desaparecieron al poco tiempo, la hinchazón disminuyó en cierto grado, y no se presentó recaída alguna en la zona de inyección. Y el estado de salud general se hizo mejor a medida se aumentó la frecuencia de la inyección. Así, la paciente había recuperado su salud hasta alcanzar la normalidad al cabo de 2 meses. Hasta ahora, durante los 5 meses transcurridos desde entonces, dicho paciente no ha sufrido recaída alguna en la enfermedad. De este modo, puede establecerse que este medicamento es un producto farmacéutico trascendental para la curación del reumatismo.

El estado antes y después del tratamiento se muestra en forma de tabla a fin de comparación:

	<u>Antes del tratamiento</u>	<u>2 meses después del tratamiento</u>
(1) Cara:		
20	cara redonda	normal
(2) Poder de asimiento:		
	derecha 5	derecha 20
	izquierda 10	izquierda 30
(3) Envaramiento matutino:		
25	Era muy difícil levantarse de la cama, siendo precisos 20 minutos para hacerlo.	Se ha hecho fácil el levantarse de la cama.

10.3.70.

377523



14 MAR 1970

5 (4) Se acusaban dolores en las articulaciones de ambas manos. Especialmente, se acusaba una hinchazón acusada en las articulaciones de la mano derecha.

Las articulaciones de ambas manos mejoraron de condición. Las articulaciones de la mano derecha acusan ahora hinchazón y dolores mucho menores. La mano izquierda ha alcanzado la normalidad.

10 (5) El codo derecho no podía extenderse

El codo derecho puede ahora extenderse.

15 (6) Se acusaban hinchazón y dolor intensos en las articulaciones del dedo medio de la mano derecha y en las articulaciones de los pies.

Se ha atenuado el dolor en las articulaciones del dedo medio de la mano derecha y en las articulaciones de los pies.

20 (7) Velocidad de sedimentación de los hematíes:

60 por hora	20 por hora
(8) ASlo 833	ASlo 160
CrP (++)	CrP (-)
RA (+)	RA (-)

25 3. 15 g de dióxido de germanio se disuelven en 1,6 l de agua caliente y se filtran. Al filtrado resultante se añaden 18 g de cisteína, y el pH se ajusta así a 4 aproximadamente. A continuación, después de calentar gradualmente y dejar que tenga lugar la reacción durante 2 horas aproximadamente, se filtra, y se concentra a presión reducida.

30

10.3.70.



Seguidamente se deja enfriar y se cristaliza. Los cristales se filtran y se secan, dando el producto final. El rendimiento es aproximadamente del 81%.

4. La reacción y la concentración se efectúan del mismo modo que en el ejemplo (3). Los cristales se separan por cristalización del líquido concentrado por adición de alcohol etílico o alcohol metílico al mismo. Así, la sustancia precipitada se separa por filtración y se seca para obtener el producto. En este caso, el rendimiento fue del 97%.

5. La reacción y la concentración se efectúan del mismo modo que en el ejemplo (3). Los cristales se separan por cristalización del líquido concentrado por adición de acetona al mismo. Seguidamente, se filtran los cristales, y se secan para obtener el producto. En este caso, el rendimiento fue del 97%.

El análisis elemental de la sustancia compuesta de ácido germánico y cisteína producida por esta invención, denota los siguientes porcentajes de elementos componentes:

C:	13,87%	H:	3,14%
N:	5,80%	Ge:	29,6%

En la comprobación del radical SH, presentó una reacción positiva en el ensayo con el reactivo de nitroprusiato sódico. El ensayo al fotómetro estableció la cantidad de cisteína en un 49,4%.

Los valores teóricos en el caso de combinación entre 1 molécula de cisteína y 1 molécula de ácido germánico son C: 14,78%; H: 3,72%; N: 5,74%, y Ge: 29,6%, valores muy próximos a los arriba mencionados mostrados

30
10.3.70.

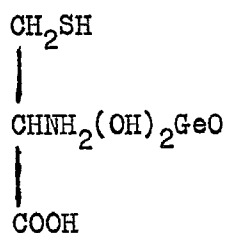
377523

- 8 AGO



5 por el análisis elemental. El compuesto de esta invención corresponde a la combinación entre 1 molécula de ácido germánico y 1 molécula de cisteína. Dado que un intento de extracción por medio de alcohol no da por resultado la liberación de cisteína, es evidente que la sustancia no es una mezcla, sino una combinación.

10 Por consiguiente, puede establecerse que el objeto de esta invención es una combinación que tiene la fórmula:



20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en el Japón, el 2 de Abril de 1.969, bajo el número 25338/69, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25
3.8.72

- 12 -

377523

- 8 AGO



REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.-Un procedimiento para fabricar una sustancia combinada, compuesta de ácido germánico y cisteína, que exhibe efectos terapéuticos en relación con el cáncer, enfermedades inflamatorias y eczema acuoso, caracterizado por el hecho de que se añade cisteína a la solución de ácido germánico obtenida como resultado de la disolución de dióxido de germanio en agua, se calienta dicha solución después de ajustar su pH al valor de 4 aproximadamente, y se concentra a presión normal o a presión reducida, enfriándose el líquido concentrado resultante a fin de que puedan separarse cristales, o bien añadiéndose a dicho líquido concentrado resultante un disolvente orgánico hidrofílico a fin de que se produzca la precipitación, separando posteriormente por filtración y secado.

15

20

25

2.- Un procedimiento para fabricar una sustancia combinada, compuesta de ácido germánico y cisteína.

Tal y como se ha descrito en la Memoria

3.8.72

377523

-8 AGO

que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, -8 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

3.8.72
JGM.