

380650

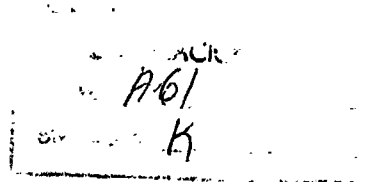
15



P.- 44.924

GT/am-
B/6175
De Somer-Claes
Case 1

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de RECHERCHE ET INDUSTRIE THERAPEUTIQUES, R.I.T.

entidad / ~~de nacionalidad~~ belga

con domicilio en 13, rue du Tilleul, Genval, Bélgica

por: " UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION ANTIINFECCIOSA CONTRA AGENTES QUE DEPENDEN DE LA REPETICION INTRACELULAR"

(Clase Internacional: C08b A61k)



11

5 La presente invención se refiere a la prepara-
ción de ácidos poliacetalcarboxílicos antiinfecciosos, y
a sus sales fisiológicamente aceptables, siendo dichos --
ácidos poliacetalcarboxílicos polisacáridos oxidados que
tienen al menos 50 % de los anillos de monosacárido abier-
tos, sustancialmente todos los anillos abiertos oxidados
al estado de ácido carboxílico, y sustancialmentetodos --
los enlaces C-O-C originalmente presentes en el polisacá-
rido original aún intactos.

10 Por el término "antiinfeccioso" se entiende --
"activo contra agentes infecciosos que dependen de repe-
tición intracelular", tales como virus, las bacterias y --
protozoos que proceda, tales como, por ejemplo, el agente
causante de la malaria.

15 Para la preparación de los ácidos poliacetalcar-
boxílicos usados como composiciones antiinfecciosas en --
la invención, se puede usar cualquiera de los polisacári-
dos de que dispone comúnmente. Por ejemplo, el ácido po-
liacetalcarboxílico puede derivarse de almidón y otros --
20 glucanos, tales como, por ejemplo, amilosa, amilopectina,
dextrinas de almidón, glicógeno y dextranos; fructanos;
mannanos; galatactanos; poliurónidos tales como, por --
ejemplo, ácido péctico y ácido algínico; polisacáridos --
complejos neutros tales como, por ejemplo, arabinogalacta
25 nos, galactomannanos y glucomannanos; polisacáridos com-
plejos ácidos tales como, por ejemplo, gomas de plantas y
heparina y aminopolisacáridos, y sus derivados.

30 Entre estos materiales de partida posibles, --
los preferidos son los que producen derivados carboxi --
que sean degradables en el organismo, o excretados por el

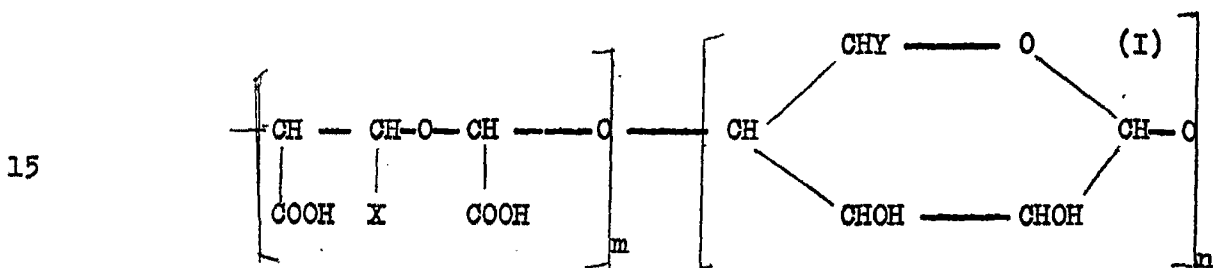
380650



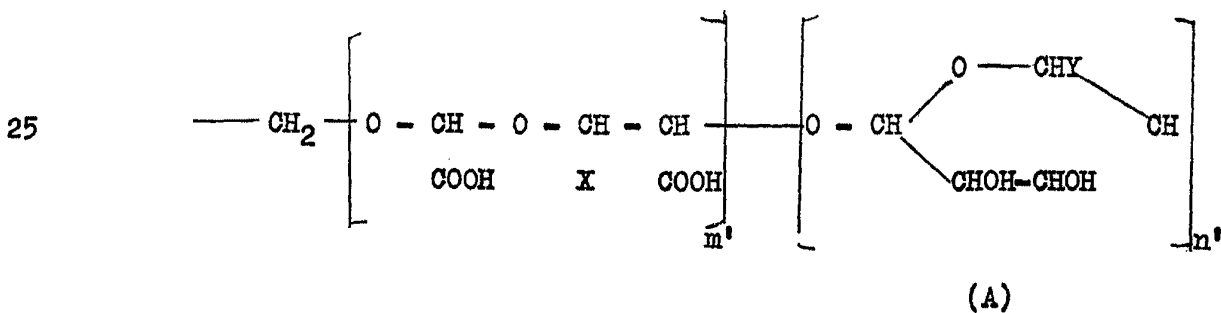
organismo.

Se ha hallado que, para que presente sustancial actividad antiinfecciosa, al menos el 50 %, y preferiblemente el 60 % al menos de los anillos de monosacárido deben estar abiertos. Bajo condiciones de oxidación, estos anillos se rompen en las uniones carbono-carbono, dependiendo el grado de oxidación de las condiciones de reacción.

Por ejemplo, en el caso de un 1,4-poliglicano, el anillo de piranosa se abre entre las posiciones 2 y 3, dando un copolímero de la siguiente fórmula I:



20 donde X es equivalente a Y, y representa COOH, CH₂OH, o X e Y representan cadenas de la siguiente fórmula general - (A):



3,0

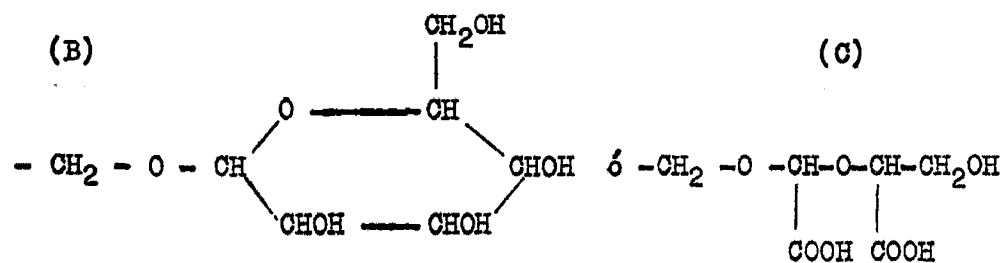
380650



11

o X es diferente de Y, representando uno de ellos CH₂OH, y representando el otro una cadena de la anterior formula A, o:

5



10

y m y n, que son idénticas a o diferentes de m' y n', representan fracciones molares comprendidas entre 0,5 y 1 y entre 0,5 y 0, respectivamente, y preferiblemente entre 0,6 y 1 y entre 0,4 y 0, respectivamente.

15

Los compuestos de fórmula I en los que X e Y son CH₂OH se obtienen, por ejemplo, a partir de amilosa, celulosa, galactano y mannano de marfil vegetal.

20

Los compuestos de fórmula I en los que X e Y son COOH se obtienen, por ejemplo, de ácido poligalacturónico y ácido algínico.

25

Los compuestos de fórmula I en los que X e Y son idénticos o diferentes, y representan CH₂OH o la cadena A antes definida, se obtienen, por ejemplo, de amilopectina, glicógeno y mannano de levadura.

30

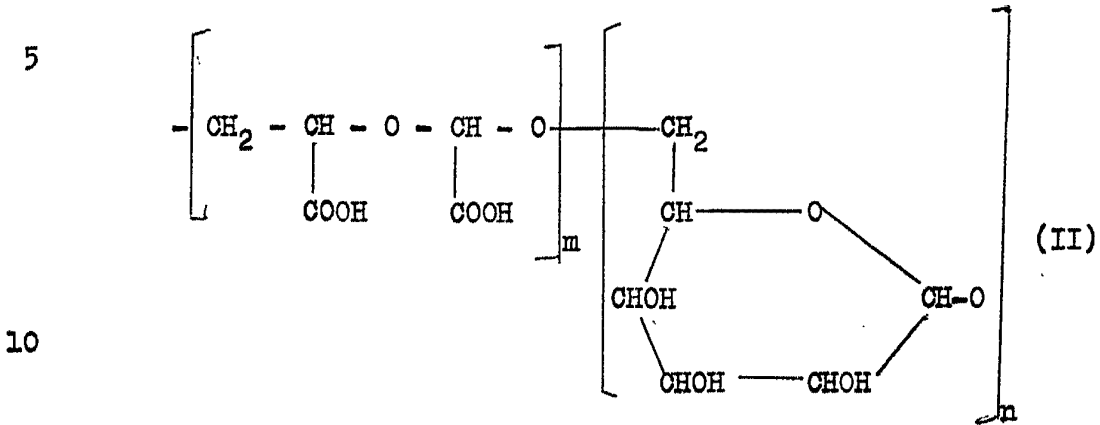
Los compuestos de fórmula I en los que X e Y son diferentes, representando uno de ellos CH₂OH y representando el otro la unidad B antes definida, o la unidad C antes definida, se obtienen, por ejemplo, del guarano.

En el caso de un 1,6-poliglicano tal como el dextrano, el anillo se abre entre las posiciones 2,3 y 4,



11

dando (en la medida en que no estén implicadas ramificaciones 1 3 y 1 4) una cadena de la siguiente fórmula II:



donde m y n son según se han definido antes.

15 Los ácidos poliacetalcarboxílicos antiinfecciosos de la invención se preparan por oxidación, efectuada en dos etapas, escindiendo la primera el anillo de monosacárido, para producir un dialdehído, y oxidando la segunda cada grupo aldehído, al estado de ácido carboxílico.

20 La primera etapa se efectúa usando ácido ortometaperyódico, o una sal alcalina de ellos, o cualquier agente usual de escisión de glicol, tal como tetraacetato de plomo, bismuto sódico o tetróxido de rutenio.

25 La segunda etapa se efectúa usando un clorito, un bromito, tetróxido de dinitrógeno, bromo, cloro, un hipocloriro o hipobromito; siendo los preferidos el clorito y el bromito, que convierten sustancialmente todos los anillos abiertos al estado de ácido carboxílico, y dejan sustancialmente intactos los enlaces C-O-C.

30 Se ha hallado que el grado de actividad antiin-

380650



11 JUL 1970

fecciosa de los diferentes polisacáridos oxidados depende de la naturaleza del polisacárido de partida y del peso molecular del polisacárido oxidado obtenido. Por ejemplo, se ha hallado que el ácido poligalacturónico es un material de partida menos atractivo que la amilosa, y entre los dextranos oxidados que se obtuvieron por el mismo método de oxidación, a partir de dextranos que tenían pesos moleculares de 150.000, 500.000 y 2.000.000, respectivamente, se ha observado un aumento de actividad antiviral al aumentar el peso molecular del material de partida.

El mínimo peso molecular aceptable para el polisacárido oxidado, para el fin de la invención, se estima como aproximadamente 5.000.

Para su administración como composiciones anti-infecciosas, los ácidos poliacetalcarboxílicos obtenidos son preferiblemente neutralizados, para producir sales de los mismos fisiológicamente aceptables, y estas sales fisiológicamente aceptables (siendo las más preferidas las sales sódicas y potásicas) están dentro del ámbito de la invención.

Para tratar una infección causada por agentes que dependen de la repetición intracelular, una cantidad eficaz del polisacárido oxidado que tiene al menos 50 % de los anillos de monosacárido abiertos, sustancialmente todos los anillos abiertos oxidados al estado de ácido carboxílico, y sustancialmente todos los enlaces C-O-C originalmente presentes en el polisacárido original aún intactos, es administrada preferiblemente a un animal susceptible de sangre caliente, en forma de composiciones

580650



que comprenden dicho polisacárido oxidado más un vehículo farmacéutico.

5 Opcionalmente, en el antedicho vehículo farmacéutico se pueden incluir otros medicamentos, preferiblemente drogas antígenas, antivirales o antiprotozoicas.

10 Así, para preparar ácidos poliacetalcarboxílicos antiinfecciosas según la invención, se oxida un polisacárido bajo condiciones en que se abra al menos el 50%, y preferiblemente al menos el 60 %, de las unidades de anillo de monosacárido, y los anillos abiertos se convier-
tan al estado de ácido carboxílico, dejando sustancialmen-
te intactos los enlaces C-O-C originalmente presentes en
15 el polisacárido, y opcionalmente haciendo reaccionar el ácido poliacetlacarboxílico resultante con un compuesto básico, preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, para convertir los grupos carboxilo a la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

20 Por tanto, primero se oxida el polisacárido con un agente de escisión de glicol, tal como tetraacetato de plomo, bismutato sódico, tetróxido de rutenio o, preferiblemente, un ácido orto- o metaperyódico, o una sal alcalina de los mismos, para abrir las unidades de anillo de monosacárido y convertirlas al estado de dialdehído, y
25 luego, con un clorito o un bromito, o bien (aunque menos preferiblemente) con cloro, bromo o tetróxido de dinitrógeno, o con un hipoclorito o hipobromito, para oxidar los grupos aldehído resultantes a grupos ácido carboxílico.

30 Otro aspecto de la invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un ácido poliacetalcarboxílico, o preferiblemente una sal fisiológicamente

580650



aceptable del mismo, como se ha definido antes, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, los ácidos poliacetalcarbóxicos, -
o preferiblemente sus sales fisiológicamente aceptables,
5 según se ha descrito antes, son incorporados en una composición farmacéutica, en forma de unidad de dosificación -
que contiene una cantidad efectiva, pero no tóxica, del -
polisacárido oxidado activo. Tales composiciones son com-
binadas con vehículos farmacéuticos, para administración
10 por vía oral, sublingual, nasal, ocular o parenteral, se-
gún métodos conocidos en la técnica, siendo la dosis de -
10 a 100 mg por kg de peso, para las vías de administra-
ción sistémicas. Se administran a intervalos, según la -
naturaleza de la infección en cuestión y según la vía de -
15 administración. Los polisacáridos oxidados pueden ser ad-
ministrados oralmente como tabletas y cápsulas, pero pre-
feriblemente lo son parenteralmente, como solución o sus-
pensión, o intranasalmente, como gotas o pulverización, -
o intraocularmente como gotas. Según se ha indicado an-
20 tes, en dichos vehículos farmacéuticos se pueden incorpo-
rar otros medicamentos. Por ejemplo, la amilosa oxidada,
es decir, un copolímero de condensación lineal que con-
tiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopiranosas con enla-
ce 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-
25 3-hidroximetil-2-oxabutano con enlace 1,4; la amilopecti-
na oxidada, es decir, un copolímero de condensación ra-
mificado que contiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopi-
ranosa con enlace 1,4 y 1,6 y unidades de anhidro-1,4-di-
hidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidroximetil-2-oxabutano con enla-
30 ce 1,4; el ácido poligalacturónico oxidado, es decir, un



11

5 copolímero de condensación lineal que contiene unidades -
 de anhidro-alfa-D-galacturonopiranososa con enlace 1,4 y --
 unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,3,4-tricarboxi-2-oxabu-
 tano con enlace 1,4; el ácido algínico oxidado, es de --
 cir, un copolímero de condensación lineal que contiene --
 unidades de anhidro-beta-B-mannuronopiranososa con enlace -
 1,4, unidades de anhidro-alfa-L-guluronopiranososa con en--
 lace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,3,4-tri- -
 carboxi-2-oxabutano con enlace 1,4; la celulosa oxidada,
 10 es decir, un copolímero de condensación lineal que con- -
 tiene unidades de beta-D-glucopiranososa con enlace 1,4 y -
 unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidro--
 ximetil-2-oxabutano con enlace 1,4, y el dextrano oxidado,
 es decir, un copolímero de condensación que contiene uni-
 15 dades de alfa-D-glucopiranososa con enlace 1,6 y unidades -
 de anhidro-1,4-dihidroxi-1,3-dicarboxi-2-oxabutano con en-
 lace 1,4; el guarano oxidado, es decir, un copolímero --
 de condensación consistente en una cadena lineal de uni--
 dades de anhidro-beta-D-mannopiranososa con enlace 1,4 y --
 20 unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidro--
 ximetil-2-oxabutano con enlace 1,4, con unidades de alfa-
 D-galactopiranosil- y 4-hidroxi-1,3-dicarboxi-2-oxabuti--
 lo como sustituyentes de la mitad de las funciones hidro-
 ximetilo de la cadena principal, han presentado actividad
 25 antiinfecciosa cuando son administrados intravenosa o in-
 traperitonealmente a animales de ensayo (ratones). La ad-
 ministración de soluciones acuosas de las sales sódicas,
 a dosis comprendidas entre 0,5 y 2 mg, es decir, muy por
 debajo del nivel de toxicidad, proporcionaron protección
 30 del animal contra la infección viral (ensayo de lesión --



por vacuna en el rabo y/o ensayo de protección frente a -
virus Mengo), siendo inactivos los materiales de partida,
así como los polisacáridos oxidados, que presentaban un -
grado de oxidación inferior al 50 % (es decir, para los -
5 cuales $m \leq 0,5$).

En los siguientes ejemplos no limitativos, el --
grado de oxidación del polisacárido, que determina la re-
lación molar entre unidades de monosacárido oxidadas y --
unidades de monosacárido no oxidadas, se obtiene por de--
10 terminación del contenido de dialdehído en el compuesto -
intermedio al final de la etapa I, es decir, tras la eta-
pa de oxidación con peryodato; dado que la segunda etapa
de oxidación convierte cuantitativamente los grupos alde-
hídos presentes, a grupos carboxilo, el grado de oxidación
15 (expresado en tanto por ciento) es el mismo para el deri-
vado aldehídico y para el derivado carboxílico.

EJEMPLO 1

20 Una solución de 15,8 g de metaperyodato sódico
en 200 ml de agua es añadida con agitación a una suspen--
sión de 10 g de amilosa (en base seca) en 200 ml de agua.
La suspensión es agitada en la oscuridad a 0°C, bajo at--
mósfera de nitrógeno. A intervalos regulares, se determi-
25 na el consumo de peryodato por el método de P.F. Fleury -
y J. Lange (J. Pharm.Chim., 17, 107 y 196 (1933)). Tan -
pronto como se estabiliza la concentración de peryodato -
(es decir, tras 64 horas), el polisacárido oxidado es re-
cogido en un embudo buchner, lavado con agua hasta que --

30



esté exento de yodato, y luego con etanol absoluto.

El precipitado es secado sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente, bajo presión reducida, produciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 93 %, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y C.B. Purves, Tappi, 116, 150 (1943)).

Una porción de 8 g (en base seca) de la amilosa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 400 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial (80 %) y 11,4 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

El filtrado es vertido con agitación en 2900 ml de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 75 ml de agua, y vertido en 550 ml de etanol absoluto. El precipitado gomoso es disuelto en 150 ml de agua, y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación lineal que contiene unidades de anhidro- α -D-glucopiranososa con enlace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxil-1,4-dicarboxil-3-hidroximetil-2-oxabutano con enlace 1,4, con un miliequivalente $\text{COONa/g} = 8,05$ y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 0,75$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

30

380650

EJEMPLO 2



5 Una solución de 15,8 g de metaperyodato sódico en 200 ml de agua es añadida, con agitación, a una suspensión de 10 g de amilosa (en base seca) en 200 ml de agua. La suspensión es agitada en la oscuridad, a 10°C, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J.Pharm.Chim., loc. cit.).

10 Tan pronto como se estabiliza la concentración de peryodato (es decir, tras 64 horas), el polisacárido oxidado es recogido en un embudo buchner, lavado con agua hasta estar exento de yodato, y luego con etanol absoluto.

15 El precipitado es secado sobre pentóxido de fósforo, a temperatura ambiente, bajo presión reducida, produciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 98%, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

202 Una porción de 8 g (en base seca) de la amilosa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 400 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial (80%) y 11,4 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

25 El filtrado es vertido, con agitación, en 2900 ml de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 75

380650



11 J

5 ml de agua y vertido en 550 ml de etanol absoluto. El --
 precipitado gomoso es disuelto en 150 ml de agua y es liq
 filizado , produciendo la sal sódica de un copolímero de
 condensación lineal que contiene unidades de anhidro-alfa
 -D-glucopiranososa con enlace 1,4 y unidades de anhidro-1,4
 -dihidroxil-1,4-dicarboxil-3-hidroximetil-2-oxabutano con
 enlace 1,4, con un miliequivalente COONa/g = 8,36, y una
 viscosidad intrínseca $[\eta] = 0,14$ (en NaOH 0,2N a --
 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

10

EJEMPLO 3

15 Una solución de 26,5 g de metaperyodato sódico
 en 300 ml de agua es añadida, con agitación, a una suspen
 sión de 10 g de amilosa (en base seca) en 100 ml de agua.
 El pH es ajustado a 1 con ácido clorhídrico normal. La --
 suspensión es agitada en la oscuridad, a temperatura am--
 biente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regu--
 lares se determina el consumo de peryodato, por el método
 20 de P.F. Fleury y J. Lange (J.Pharm.Chim., loc. cit.). --
 Tras un periodo de reacción de 3 horas, el polisacárido
 oxidado es recogido en un embudo buchner, lavado con --
 agua hasta estar exento de yodato, y luego con etanol ab--
 soluto.

25

El precipitado es secado sobre pentóxido de fós
 foro a temperatura ambiente, bajo presión reducida, pro--
 duciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un gra--
 do de oxidación del 88%, determinado por el método de la
 oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

30

380650



1

5

Una porción de 8 g (en base seca) de la amilosa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 400 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial (80%), y 11,4 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

10

15

20

El filtrado es vertido, con agitación, en 3 litros de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 100 ml de agua, y vertido en 700 ml de etanol absoluto. El precipitado gomoso es disuelto en 150 ml de agua y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación lineal que contiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopiranosas con enlace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidroxi-2-oxabutano con enlace 1,4, con un miliequivalente $\text{CONa/g} = 7,75$, y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 0,74$ (NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

EJEMPLO 4

25

30

Una solución de 13,25 g de metaperyodato sódico en 300 ml de agua es añadida, con agitación, a una suspensión de 10 g de amilosa (en base seca) en 100 ml de agua. El pH es ajustado a 1 con ácido clorhídrico normal. La suspensión es agitada en la oscuridad, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regu-



lares se determina el consumo de peryodato, por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J. Pharm.Chim., loc. cit.). -- Tras un periodo de reacción de 2 horas, el polisacárido oxidado es recogido en un embudo buchner, lavado con agua hasta estar exento de yodato, y luego con etanol absoluto.

5

El precipitado es secado sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente, bajo presión reducida, produciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 74%, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

10

Una porción de 8 g (en base seca) de la amilosa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 400 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial -- (80%) y 11,4 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

15

20

El filtrado es vertido, con agitación en 3 litros de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 100 ml de agua, y vertido en 700 ml de etanol absoluto. -- El precipitado gomoso es disuelto en 150 ml de agua y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero -- de condensación lineal que contiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopiranososa con enlace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidroximetil-2-oxabutano -- con enlace 1,4, con un miliequivalente $\text{COONa/g} = 6,82$, y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 1,05$ (en NaOH 0,2N a

25

30

30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

11



EJEMPLO 5

5

10

15

Una solución de 19,87 g de metaperyodato sódico en 300 ml de agua es añadida, con agitación, a una suspensión de 10 g de amilosa (en base seca) en 100 ml de agua. El pH es ajustado a 1 con ácido clorhídrico normal. La suspensión es agitada en la oscuridad, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J. Pharm. Chim., loc. cit.). Tras un periodo de reacción de 2 horas, el polisacárido oxidado es recogido en un embudo buchner, lavado con agua hasta estar exento de yodato, y luego con etanol absoluto.

20

El precipitado es secado sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente, bajo presión reducida, produciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 81%, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

25

30

Una porción de 8 g (en base seca) de la amilosa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 400 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial (80 %), y 11,4 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3



11

5 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra. El filtra
do es vertido, con agitación, en 3 litros de etanol abso-
luto. El precipitado es disuelto en 100 ml de agua, y --
vertido en 700 ml de etanol absoluto. El precipitado go-
10 moso es disuelto en 150 ml de agua, y es liofilizado, pro-
duciendo la sal sódica de un copolímero de condensación -
lineal que contiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopira-
nosa con enlace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-
1,4-dicarboxi-3-hidroximetil-2-oxabutano con enlace 1,4,
con un miliequivalente $\text{COONa/g} = 7,3$, y una viscosidad in-
trínseca $[\eta] = 0,87$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresa-
da en decilitros por gramo.

15

EJEMPLO 6

20

25

Una solución de 9,94 g de metaperyodato sódico
en 300 ml de agua es añadida, con agitación, a una suspen-
sión de 10 g de amilosa (en base seca) en 100 ml de agua.
El pH es ajustado a 1 con ácido clorhídrico normal. La -
suspensión es agitada en la oscuridad a temperatura am- -
biente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regu-
lares se determina el consumo de peryodato, por el método
de P.F. Fleury y J. Lange (J.Pharm.Chim., loc. cit.). --
Tras un periodo de reacción de 2 horas, el polisacárido -
oxidado es recogido en un embudo buchner, lavado con - -
agua hasta estar exento de yodato, y luego con etanol ab-
soluta.

30

El precipitado es secado sobre pentóxido de fós-
foro a temperatura ambiente, bajo presión reducida, pro--



duciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 64%, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

5 Una porción de 8 g (en base seca) de la amilosa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 400 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial -- (80 %) y 11,4 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N). El precipitado gelatinoso es eliminado por centrifugación, y el líquido que sobrenada es vertido, con agitación, en 3 litros de etanol absoluto.

15 El precipitado es disuelto en 100 ml de agua -- y vertido en 700 ml de etanol absoluto. El precipitado gomoso es disuelto en 150 ml de agua y es liofilizado, -- produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación lineal que contiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopiranososa con enlace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidroximetil-2-oxabutano con enlace 1,4 -- con un miliequivalente $\text{COONa/g} = 6,1$, y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 1,4$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

EJEMPLO 7

30 Una solución de 33,125 g de metaperyodato sódico



11

co en 300 ml de agua es añadida, con agitación a una suspensión de 10 g de amilosa (en base seca) en 100 ml de agua. El pH es ajustado a 1 con ácido clorhídrico normal. La suspensión es agitada en la oscuridad, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato, por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J. Pharm. Chim., loc. cit.). Tras un periodo de reacción de 4 horas, el polisacárido oxidado es recogido en un embudo buchner, lavado con agua hasta estar exento de yodato, y luego con etanol absoluto.

El precipitado es secado sobre pentóxido de fósforo a temperatura ambiente, bajo presión reducida, produciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 98%, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

Una porción de 8 g (en base seca) de la amilosa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 400 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial (80%) y 11,4 ml de ácido acético glacial. La suspensión es aguda durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

El filtrado es vertido con agitación en 3 litros de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 100 ml de agua, y vertido en 700 ml de etanol absoluto. El precipitado gomoso es disuelto en 150 ml de agua y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero



11

5 de condensación lineal que contiene unidades de anhidro-
alfa-D-glucopiranososa con enlace 1,4 y unidades de anhidro-
-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidroxiometil-2-oxabutano -
con enlace 1,4, con un lilito equivalente $\text{COONa/g} = 8,36$, --
y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 0,84$ (en NaOH 0,2N
a 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

EJEMPLO 8

10

Una solución de 15,8 g de metaperyodato sódico
en 200 ml de agua es añadida, con agitación, a una solu-
ción de 8,77 g de amilopectina (en base seca) en 200 ml -
de agua.

15

La solución es agitada en la oscuridad a 0°C, -
bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se -
determina el consumo de peryodato, por el método de P.F.
Fleury y J. Lange (J.Pharm.Chim. loc. cit.). Tan pronto
como se estabiliza la concentración de peryodato (es de-
cir, al cabo de 40 horas), el peryodato residual es redu-
cido por adición de un cantidad equivalente de etilénгли-
col. Tras un periodo de reacción de 3 horas, la solución
es dializada contra agua a 5°C, y concentrada bajo pre- -
sión reducida a 15°C, hasta un volumen de 150 ml. Por -
adición de 300 ml de alcohol terc-butílico se obtiene un
precipitado que es triturado con etanol absoluto, filtrado
y secado bajo presión reducida, produciendo amilopectina
oxidada con peryodato, que tiene un grado de oxidación --
del 90 %, determinado por el método del borohidruro sódico

20

25

30



co (J.C. Rankin y C.L. Mehlretter, Anal. Chem., 28, 1012, 1956).

5 Una porción de 3,8 g (en base seca) de la amilopectina oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de 200 ml de agua, 45 g de clorito sódico de grado comercial (80%) y 12 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. -
10 Tras este periodo de reacción se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

El filtrado es vertido, con agitación, en 1500 ml de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 80 ml de agua y vertido en 550 ml de etanol absoluto.

15 El precipitado gomoso es disuelto en 200 ml de agua y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación ramificado, que contiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopiranososa con enlace 1,4 y 1,6, y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidroxi-2-oxabutano con enlace 1,4, con un limiequivalente COONa/g = 7,89, y una viscosidad intrínseca
20 $[\eta] = 0,75$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada como decilitros por gramo.

25

EJEMPLO 9

Una solución de 5,9 g de metaperyodato sódico en 150 ml de agua es añadida, con agitación, a una solu-

30

380650



ción de 5,1 g de ácido poligalacturónico (en base seca) en 50 ml de agua.

La solución es agitada en la oscuridad a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato por el método de P.F. - Fleury y J. Lange (J.Pharm.Chim., loc. cit.). Tan pronto como se estabilizan la concentración de peryodato (es decir, al cabo de 42 horas), el peryodato residual es reducido por adición de una cantidad equivalente de etilén-glicol. Tras un periodo de reacción de 3 horas, la solución es dializada contra agua a 5°C, y concentrada bajo presión reducida a 15°C, hasta un volumen de 100 ml. Por adición de 250 ml de alcohol terc-butílico se obtiene un precipitado que es triturado con etanol absoluto, filtrado y secado bajo presión reducida, produciendo ácido poligalacturónico oxidado con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 64%, determinado por el método del borohidruro (J.C. Rankin y G.L. Mehlretter, loc. cit.).

Una porción de 2,75 g (en base seca) del ácido poligalacturónico oxidado con peryodato es suspendida en una mezcla de 136 ml de agua, 15,3 g de clorito sódico de grado comercial (80%), y 4,1 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra. El filtrado es vertido, con agitación, en 850 ml de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 25 ml de agua y vertido en 150 ml de etanol absoluto. El precipi-



5 tado gomoso es disuelto en 75 ml de agua y es liofiliza--
do, produciendo la sal sódica de un copolímero de conden-
sación lineal que contiene unidades de anhidro-alfa-D-ga-
lacturonopiranososa con enlace 1,4, y unidades de anhidro-
1,4-dihidroxil-1,3,4-tricarboxil-2-oxabutano con enlace --
1,4, con un miliequivalente COONa/g = 9,37, y una visco-
sidad intrínseca $[\eta] = 0,14$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C),
expresada en decilitros por gramo.

10

EJEMPLO 10

15 Una solución de 7,9 g de metaperyodato sódico
en 150 ml de agua es añadida con agitación a una solución
de 4,6 g de ácido algínico en 50 ml de agua. La solu- -
ción es agitada en la oscuridad, a 0°C, bajo atmósfera de
nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo
de peryodato, por el método de P.F. Fleury y J. Lange - -
20 (J.Pharm.Chim., loc. cit.). Tan pronto como se estabili-
za la concentración de peryodato (es decir, al cabo de 23
horas) se reduce el peryodato residual por adición de una
cantidad equivalente de etilén-glicol. Tras un periodo de
reacción de 3 horas, la solución es dializada contra - -
25 agua a 5°C, y concentrada bajo presión reducida, a 15°C,
hasta un volumen de 100 ml. Por adición de 250 ml de al-
cohol terc-butílico se obtiene un precipitado que es tri-
turado con etanol absoluto, filtrado y secado bajo pre- -
sión reducida, produciendo ácido algínico oxidado con per-
30 yodato, que tiene un grado de oxidación del 58,6%, deter-

380650



minado por el método del borohidruro sódico (J.C. Rankin y C.L. Mehlretter, loc.).

5 Una porción de 2,7 g (en base seca) del ácido -
algínico oxidado con peryodato es suspendida en una mez-
cla de 80 ml de agua, 9 g de clorito sódico de grado co-
mercial (80%) y 2,4 ml de ácido acético glacial. La sus-
pensión es agitada durante 3 horas a temperatura ambien-
te. Tras este periodo de reacción se hace burbujear ni-
trógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar
10 el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a
8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra. El --
filtrado es vertido, con agitación, en 400 ml de etanol -
absoluto.

15 El precipitado es disuelto en 16 ml de agua y -
vertido en 200 ml de etanol absoluto. El precipitado go-
moso es disuelto en 120 ml de agua y es liofilizado, pro-
duciendo la sal sódica de un copolímero de condensación -
lineal que contiene unidades de anhidro-beta-D-mannuronopi-
ranosa con enlace 1,4, unidades de anhidro-alfa-L-guluro-
20 nopiranososa con enlace 1,4, y unidades de anhidro-1,4-di-
hidroxi-1,3,4-tricarboxi-2-oxabutano con enlace 1,4, con
un miliequivalente $\text{COONa/g} = 9,??$, y una viscosidad intrín-
seca $[\eta] = 0,23$ (en NaOH 0,2N a 30,3^o C), expresada en
decilitros por gramo.

25

EJEMPLO 11

30

A una solución de 10,6 g de metaperyodato sódico

380650

3-6-70



co en 250 ml de agua se añaden 5 g de celulosa en polvo.-
 La suspensión es agitada en la oscuridad, a temperatura -
 ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regu-
 lares se determina el peryodato por el método de P.F. - -
 Fleury y J. Lange (J.Pharm.Chim., loc. cit.). Tras un pe-
 riodo de reacción de 84 horas, la celulosa oxidada es fil-
 trada en vidrio fritado, lavada con agua hasta estar exen-
 ta de yodato, y luego con etanol absoluto. El precipita-
 do es secado sobre pentóxido de fósforo a temperatura am-
 biente, bajo presión reducida, produciendo celulosa oxida-
 da con peryodato, con un grado de oxidación del 88 %, de-
 terminado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros,
 loc. cit.).

Una porción de 1 g (en base seca) de la celulo-
 sa oxidada con peryodato es suspendida en una mezcla de -
 50 ml de agua, 5,62 g de clorito sódico comercial (80 %),
 y 1,5 ml de ácido acético glacial.

La suspensión es agitada durante 3 horas a tem-
 peratura ambiente. Tras este periodo de reacción, se ha-
 ce burbujear nitrógeno a través del medio de reacción, pa-
 ra eliminar el dióxido de cloro. La mezcla de reacción -
 es vertida, con agitación, en 250 ml de etanol absoluto.-
 El precipitado es filtrado, lavado con etanol absoluto, y
 secado.

Para evitar la degradación del producto obteni-
 do, en medio alcalino, las funciones aldehído residuales
 son reducidas con borohidruro sódico. Por tanto, una por-
 ción de 1 g es suspendida en 50 ml de una solución acuosa
 0,112 M de borohidruro sódico. La mezcla de reacción es
 agitada durante 20 horas a temperatura ambiente. Tras --

este periodo de reacción, el pH es ajustado a 5,5 con ácido acético.

5 La suspensión acidificada es vertida, con agitación, en 200 ml de etanol absoluto. El precipitado es suspendido en 100 ml de agua, y el pH de la suspensión es ajustado a 8,3, con hidróxido sódico acuoso (2N). La suspensión es filtrada en vidrio fritado, y el filtrado es -
10 dializado contra agua. El dializado es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación -lineal que contiene unidades de beta-D-glucopiranososa con enlace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarbóxi-3-hidroximetil-2-oxabutano con enlace 1,4 con un miliequivalente COONa/g = 7,7, y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 0,249$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.
15

EJEMPLO 12

20 Una solución de 24,8 g de metaperyodato sódico en 225 ml de agua es añadida a una suspensión agitada de 7,5 g de amilosa (en base seca) en 75 ml de agua. El pH del medio es ajustado a 1 con ácido clorhídrico normal.

25 La suspensión es agitada en la oscuridad a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato, por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J. Pharm. Chim., loc. cit.).
30

380650



Tras un periodo de reacción de 3 horas, el poli--
sacárido oxidado es recogido en un embudo buchner, lava--
do con agua hasta estar exento de yodato, y luego con eta
nol absoluto.

5 El precipitado es secado sobre pentóxido de fós
foro a temperatura ambiente, bajo presión reducida, pro--
duciendo amilosa oxidada con peryodato, que tiene un grado
de oxidación del 82,2%, determinado por el método de la -
oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

10 Una porción de 2,37 g (en base seca) de la ami
losa oxidada con peryodato es suspendida en 26,5 ml de te
tracloruro de carbono que contiene 42,55 g de tetróxido -
de dinitrógeno. La suspensión es agitada durante 24 ho--
ras a 20° C. Tras este periodo de reacción, el medio es
15 filtrado, el precipitado es lavado con tetracloruro de --
carbono y suspendido en 150 ml de agua. El pH de la sus
pensión es ajustado a 9 por adición de hidróxido sódico.-
Tras calentar en un baño de vapor de agua durante 10 min,
se obtiene una solución transparente. El pH de la solu--
20 ción es ajustado a 8,3, y la solución es vertida con agi
tación en 2100 ml de etanol absoluto. El precipitado es
disuelto en 200 ml de agua, y el filtrado es dializado --
contra agua. El dializado es liofilizado, produciendo -
la sal sódica de un copolímero de condensación lineal que
25 contiene unidades de anhidro-alfa-D-glucopiranososa con en
lace 1,4 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarbo
xi-3-hidroximetil-2-oxabutano con enlace 1,4, con un mi--
liequivalente COONa/g = 8,3, y una viscosidad intrínseca
30 $[\eta] = 0,05$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada en deci
litros por gramo.



5 Se disuelve dextrano (5 g), que tiene un peso -
molecular (peso) medio de 150.000, en una solución de 16
g de metaperyodato sódico en 375 ml de un tampón de aceta
to sódico/ácido clorhídrico, a pH 3,6.

10 La solución es agitada en la oscuridad a 0° C, -
bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se -
determina el consumo de peryodato por el método de P.F. -
Fleury y J. Lange (J. Pharm. Chim. loc. cit.). Tan pron-
to como se estabiliza la concentración de peryodato (es--
decir, al cabo de 24 horas), el peryodato residual es re-
ducido por adición de una cantidad equivalente de etilén-
glicol. Tras un periodo de reacción de 3 horas, la solu-
15 ción es dializada contra agua a 5° C, y concentrada bajo
presión reducida, a 15° C, hasta un volumen de 85 ml. --
Por adición de 250 ml de alcohol terc-butílico, se obtie-
ne un precipitado que es triturado con etanol absoluto, -
20 filtrado y secado bajo presión reducida, produciendo dex-
trano oxidado con peryodato, que tiene un grado de oxida-
ción de 91 %, determinado por el método de la oxima (E.K.
Gladding y otros, loc. cit.).

25 Una porción de 2,72 g (en base seca) del dextra
no oxidado con peryodato es suspendida en una mezcla de -
200 ml de agua, 22,50 g de clorito sódico de grado comer-
cial (80 %) y 6 ml de ácido acético glacial. La suspen--
sión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. -
Tras este periodo de reacción se hace burbujear nitrógeno
30 a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxi

380650



do de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3, con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

El filtrado es vertido, con agitación, en 1 litro de etanol absoluto, el precipitado es disuelto en 45 ml de agua y vertido en 270 ml de etanol absoluto. El precipitado gomoso es disuelto en 75 ml de agua y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación que contiene unidades de alfa-D-glucopiranososa con enlace 1,6 y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,3-dicarboxi-2-oxabutano con enlace 1,4, con un miliequivalente $\text{COONa/g} = 9,037$, y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 0,66$ (en NaOH 0,2N a 30,3° C), expresada en decilitros por gramo.

EJEMPLO 14

Se disuelve dextrano (5 g), que tiene un peso molecular (peso) medio de 500.000 en una solución de 16 g de metaperyodato sódico en 375 ml de un tampón de acetato sódico/ácido clorhídrico, a pH 3,6.

La solución es agitada en la oscuridad a 0° C, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato, por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J.Pharm.Chim., loc. cit.). Tan pronto como se estabiliza la concentración de peryodato (es decir, al cabo de 24 horas), el peryodato residual es reducido por adición de una cantidad equivalente de etilén-glicol. Tras un periodo de reacción de 3 horas, la solu-

380650



ción es dializada contra agua a 5° C, y concentrada bajo presión reducida a 15° C, hasta un volumen de 75 ml. Por adición de 400 ml de alcohol terc-butílico, se obtiene un precipitado que es triturado con etanol absoluto, filtrado y secado bajo presión reducida, produciendo dextrano oxidado con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 89,5 %, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

5

Una porción de 2,75 g (en base seca) del dextrano oxidado con peryodato es suspendida en una mezcla de 200 ml de agua, 22,5 g de clorito sódico de grado comercial (80 %), y 6 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

10

15

El filtrado es vertido, con agitación, en 1 litro de etanol absoluto, el precipitado se disuelve en 50 ml de agua, y se vierte en 400 ml de etanol absoluto. El precipitado gomoso es disuelto en 75 ml de agua y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación que contiene unidades de alfa-D-glucopirano-
sa con enlace 1,6, y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,3-dicarboxi-2-oxabutano con enlace 1,4, con un miliequivalente $CoNa/g = 8,8$, y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 1,13$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

20

25

30

380650



5

Se disuelve dextrano (5 g), que tiene un peso molecular (peso) medio de 2.000.000, en una solución de 16 g de metaperyodato sódico en 375 ml de un tampón de acetato sódico/ácido clorhídrico, a pH 3,6.

10

La solución es agitada en la oscuridad a 0° C, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato, por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J. Pharm. Chim. loc. cit.). Tan pronto como se estabiliza la concentración de peryodato (es decir, al cabo de 24 horas) el peryodato residual es reducido por adición de una cantidad equivalente de etilén-glicol. Tras un periodo de reacción de 3 horas, la solución es dializada contra agua a 5° C, concentrada bajo presión reducida, a 15° C, hasta un volumen de 75 ml. Por adición de 400 ml de alcohol terc-butílico se obtiene un precipitado que es triturado con etanol absoluto, filtrado y secado bajo presión reducida, produciendo dextrano oxidado con peryodato, que tiene un grado de oxidación del 84 %, determinado por el método de la oxima (E. K. Gladding y otros, loc cit.).

15

20

25

30

Una porción de 2,8 g (en base seca) del dextrano oxidado con peryodato es suspendida en una mezcla de 200 ml de agua, 22,5 g de clorito sódico de grado comercial (80 %) y 6 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el

380650

11 JUL



dióxido de cloro.

5 el pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra. El filtrado es vertido, con agitación, en 1 litro de etanol absoluto, el precipitado es disuelto en 70 ml de agua y vertido en 400 ml de etanol absoluto. El precipitado gomoso es disuelto en 75 ml de agua y es liofilizado, produciendo la sal sódica de un copolímero de condensación que contiene unidades de alfa-D-glucopiranososa con enlace 1,6, y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,3-dicarboxi-2-oxabutano con enlace 1,4, con un miliequivalente COONa/g = 8,44, y una viscosidad intrínseca $[\eta] = 1,29$ (en NaOH 0,2N a 30,3°C), expresada en decilitros por gramo.

5

10

15

EJEMPLO 16

20 A una solución de 3,52 g de metaperyodato sódico en 200 ml de agua se añade 1 g de guarano (en base seca), preparado a partir de harina de guar por el método R.L. Whistler y J.W. Marx (Methods in Carbohydrate Chem., V, 143, 1965). El pH del medio es ajustado a 1,6 con ácido clorhídrico N, y se agita en la oscuridad, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. A intervalos regulares se determina el consumo de peryodato por el método de P.F. Fleury y J. Lange (J.Pharm. Chim. loc. cit.). Tan pronto como se estabiliza la concentración de peryodato (es decir, al cabo de 3,5 horas) la solución es dializada contra agua a 5°C, concentrada bajo presión reduci-

20

25

3A0

380650

11 J



da a 15^o C, y liofilizada, produciendo guarano oxidado con peryodato, que tiene un grado del 88 %, determinado por el método de la oxima (E.K. Gladding y otros, loc. cit.).

5

Una porción de 500 mg (en base seca) del guarano oxidado con peryodato es suspendida en una mezcla de 50 ml de agua, 5,62 g de clorito sódico de grado comercial (80 %), y 1,5 ml de ácido acético glacial. La suspensión es agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras este periodo de reacción, se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción, para eliminar el dióxido de cloro. El pH de la solución es ajustado a 8,3 con hidróxido sódico acuoso (2N), y se filtra.

10

15

El filtrado es vertido, con agitación, en 500 ml de etanol absoluto. El precipitado es disuelto en 30 ml de agua, y vertido en 210 ml de etanol absoluto. El precipitado es recogido y secado, produciendo un copolímero de condensación consistente en una cadena lineal de unidades de anhidro-beta-D-mannopiranososa con enlace 1,4, y unidades de anhidro-1,4-dihidroxi-1,4-dicarboxi-3-hidroximetil-2-oxabutano con enlace 1,4, con unidades alfa-D-galactopiranosil- y 4-hidroxi-1,3-dicarboxi-2-oxabutano como sustituyentes de la mitad de las funciones hidroximetilo de la cadena principal.

20

25

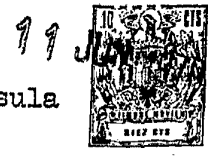
EJEMPLO 17

30

380650

Ingredientes

mg/cápsula



	Amilosa oxidada según se obtiene en el ejemplo 1	500
5	Estearato de magnesio	20

Los anteriores ingredientes son mezclados íntimamente y filtrados a través de un tamiz ASTM número 50, a una cápsula de gelatina dura nº 0, ajustándose el volumen, si se desea, con lactosa u otro ingrediente inerte clásico, como es bien conocido en la técnica.

La dosis profiláctica es de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 cápsulas.

15 EJEMPLO 18

Una muestra de 10 g de amilosa oxidada, obtenida según el ejemplo 1, es esterilizada y dividida en 40 viales (de 5 ml).

Para administración subcutánea, el contenido de un vial es disuelto en 5 ml de solución salina estéril tamponizada con fosfato (NaCl, 8 g; KCl, 0,20 g; Na₂HPO₄ 12 aq., 2,89 g; KH₂PO₄, 0,2 g; agua destilada exenta de pirógenos, hasta 1 litro).

La dosis profiláctica para adultos es una inyección diaria, durante de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 días.

30 **380650**

EJEMPLO 19

11 JUN



5

La amilosa oxidada obtenida según el ejemplo --
1 (500 mg) es disuelta en 10 ml de solución salina esté--
ril tamponizada con fosfato (NaCl, 8 g; KCl, 0,20 g; --
Na₂HPO₄ 12 aq., 2,89 g; KH₂PO₄, 0,2 g; agua destilada -
exenta de pirógenos, hasta 1 litro). La solución es - -
esterilizada por filtración a un vial estéril.

10

La dosis es 2 gotas de 3 a 5 veces diarias, - -
en cada saco conjuntivo o en cada orificio nasal.

EJEMPLO 20

15

20

La amilosa oxidada obtenida según el ejemplo 1
(100 mg) es disuelta en 10 ml de solución salina estéril
tamponizada con fosfato (NaCl, 8 g; KCl, 0,20 g; - - -
Na₂HPO₄ 12 aq., 2,89 g; KH₂PO₄, 0,2 g; agua destilada -
exenta de pirógenos, hasta 1 litro). La solución es es--
terilizada por filtración a un vial estéril vaporizador,-
de plástico.

25

La dosis es de 3 a 5 vaporizaciones diarias en
cada orificio nasal.

EJEMPLO 21

30

La amilosa oxidada obtenida según el ejemplo --

380650

11 JUN 1970

1 (100 mg) es disuelta en 2 ml de solución salina estéril tamponizada con fosfato (NaCl, 8 g; KCl, 0,20 g; - - - Na₂HPO₄ 12 aq., 2,89 g; KH₂PO₄, 0,2 g; agua destilada - exenta de pirógenos, hasta 1 litro).

5 La solución es añadida a una sola dosis de vacuna gripal matada liofilizada, y la composición es administrada por via intramuscular.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 17 de junio de 1.969, bajo el número 30722 y Gran Bretaña, el 31 de diciembre de 1.969, bajo el número 63595 (prov. cognate), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

20

- REIVINDICACIONES -

25

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:

30
3-6-70

380650



5

1.- Un procedimiento para preparar una composición antiinfecciosa contra agentes que dependen de la - repetición intracelular, que comprende añadir a un vehículo farmacéutico una cantidad eficaz de un polisacárido - oxidado que tiene al menos el 50 % de los anillos de monosacárido abiertos, sustancialmente todos los anillos abiertos oxidados al estado de ácido carboxílico, y sustancialmente todos los enlaces C-O-C originalmente presentes en el polisacárido original aún intactos.

10

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el polisacárido es amilosa.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el polisacárido es amilopectina.

15

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el polisacárido es celulosa.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el polisacárido es ácido algínico.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el polisacárido es dextrano.

20

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el polisacárido es guarano.

8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el peso molecular del polisacárido oxidado es al menos 5.000.

25

9.- Un procedimiento para preparar una composición antiinfecciosa contra agentes que dependen de la - repetición intracelular.

30

3-6-70

380650

11 JUN



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 JUN. 1970

P.A.

Alberio de Elizaburu
Por Poderes

3-6-70

SOC.

380650