



Int. Cl.<sup>2</sup>: CO7D//A61K

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

403333

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LABORATORIOS BEREÑGUER BENEYTO, S.A.

RESIDENCIA: Marqués de Ahumada, 5 MADRID.-2

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UNA SAL  
DE ACIDO POLIMANURONICO Y QUINIDINA"

Prioridad: Patente \_\_\_\_\_ n.º \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

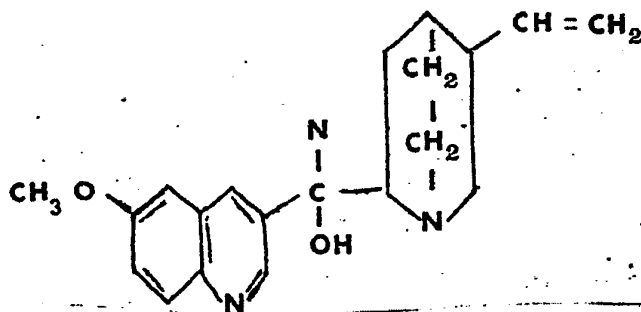
ML.



# 403333

1            La base quinidina es un alcaloide bien conocido,  
estereoisómero de la quinina, en cuyo núcleo de quinuclidina se encuentra un grupo metilo.

5



10            Son conocidas las propiedades cardiodinámicas y  
anti-arrítmicas de este alcaloide, pero su administración  
por vía oral en forma de sales inorgánicas convencionales -  
de la base quinidina presenta el inconveniente de producir  
determinados trastornos. Se reconoce de manera generaliza-  
15            da que los trastornos gastrointestinales que aparecen tras  
el uso de compuestos convencionales de quinidina, se deben  
en la mayoría de los casos, a una irritación local más que  
a una manifestación tóxica sistémica. Se cree que esta irri-  
tación es debida al choque iónico que se produce en la mucosa  
20            gastrointestinal como consecuencia de la liberación, por  
disociación rápida, de los iones irritantes de las sales -  
inorgánicas convencionales de la quinidina base.

25

30

Las soluciones hasta ahora propuestas para paliar  
estos inconvenientes resultan insuficientes. Entre los méto-  
dos que se han sugerido para evitar este efecto indeseado  
se encuentran la disminución de la dosis, lo cual supone una  
disminución del efecto terapéutico; la utilización de la -  
vía parenteral, que resulta molesta en el caso de tratamien-  
tos prolongados; los recubrimientos entéricos especiales de  
las tabletas, que protegen al estómago pero no al intestino



403333

1 o adición de sustancias protectoras de la mucosa gástrica e  
intestinal como antiácidos o neutralizantes.

5 El objeto de este invento es reducir los efectos -  
indeseables mencionados, sin reducir el efecto terapéutico  
ni recurrir a formas de administración molestas.

10 Estas y otras ventajas que aparecerán en la descri-  
pción que sigue, se consiguen mediante la provisión de una -  
sal de quinidina con ácido polimanurónico, cuya sal es poco  
soluble y tiene un índice de disociación muy bajo y constan-  
te.

La quinidina ha demostrado ser eficaz, en pacien-  
tes con afecciones arrítmicas cardíacas resistentes al tra-  
tamiento con otros alcaloides derivados de ella, como por -  
ejemplo la dihidroquinidina o la quinina.

15 El ácido polimanurónico, que no se disuelve ni ab-  
sorbe en el estómago, se va disolviendo lentamente en el -  
tracto intestinal. Está dotado de propiedades emolientes,  
aumentando varias veces su volúmen al contacto con la hume-  
dad, por lo que actúa como protector de la mucosa digestiva  
20 formando una película sobre ésta e impidiendo la irritación  
local.

25 Por otra parte, el hecho de una disociación más -  
lenta de la sal en ácido polimanurónico y quinidina, propor-  
ciona una absorción intestinal más uniforme, con niveles he-  
máticos más estables y duraderos de quinidina. Esto le con-  
fiere una especie de efecto similar al de la administración  
"depot", lo que indudablemente facilita y hace más cómoda -  
su dosificación en el caso de enfermos que habitualmente de-  
berían tomar varias dosis, repetidas a lo largo del día y  
30 de la noche.

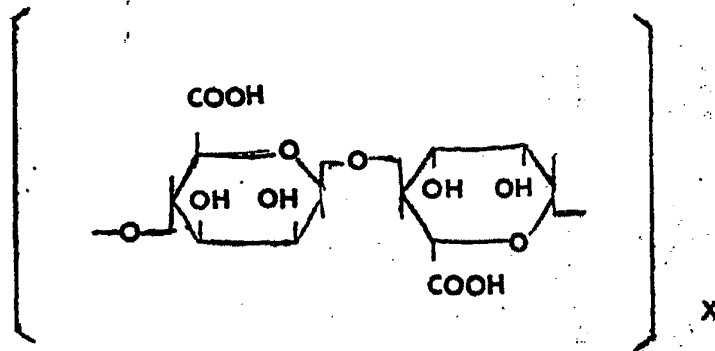
RECIBIDO  
30 MAR 1972

403333

1

El ácido polimanurónico está formado por largas -  
cadenas poliméricas de ácido manurónico ciclado en forma pi-  
ranósica de manera que quedan libres sus grupos carboxíli-  
cos.

5



10

Es un poliácido relativamente fuerte, capaz de des-  
componer a los carbonatos, que puede formar sales inorgáni-  
cas y orgánicas, así como ésteres. La longitud de su cadena  
depende de los procedimientos empleados en su extracción y  
purificación a partir de ciertas clases de algas que lo con-  
tienen y de la consiguiente hidrólisis que experimente, sien-  
do, en general, su peso molecular del orden de 240.000, con  
lo que resulta estar formado por unas 1360 unidades monó-me-  
ras de ácido manurónico.

15

20

No es soluble en agua pero, en su contacto, se hin-  
cha absorbiendo de 200 a 300 veces su peso en agua y forman-  
do un gel. Este gel no es atacado por el jugo gástrico y se  
disuelve lentamente en el medio alcalino del intestino.

25

En la reacción del ácido polimanurónico con la qui-  
nidina se obtiene un polvo amarillento, inodoro, de sabor  
amargo, que se descompone a 180°C, y que resulta insoluble  
en los disolventes corrientes excepto metanol y etanol acuo-  
sos y propilenglicol.

30

La fórmula empírica del polimanuronato de quinidi-  
na es  $(C_{26}H_{32}O_8N_2)_x$ , dependiendo el valor de x del número

403333



1 de unidades monómeras existentes en la cadena del ácido. El compuesto presenta un contenido del 60,46% de quinidina.

5 El espectro infrarrojo resulta característico, pudiéndose comparar el de la mezcla estequiométrica de quinidina y ácido polimanurónico (figura 1, 1a y 1b) con el compuesto (figura 2, 2a y 2b), quedando demostrada la existencia de éste por el pico que se encuentra a  $1615\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a carboxilatos y la desaparición del pico correspondiente a carboxilos y que aparece como banda más ancha hacia  $1710\text{ cm}^{-1}$  así como por su solubilidad.

10 La quinidina es soluble en metanol, etanol de 96°, cloroformo, propilenglicol, acetona, etc. El ácido polimanurónico es insoluble en estos disolventes siendo muy poco soluble en agua y es soluble en soluciones de álcalis y/o carbonatos. El compuesto es insoluble en metanol, etanol de 15 96°, cloroformo, propilenglicol frío, acetona, etc., siendo soluble en metanol y/o etanol al 50% y en propilenglicol caliente. Una simple mezcla mecánica de ácido polimanurónico y quinidina se disolverá por tanto, parcialmente (la quinidina) en uno de estos disolventes mientras que el compuesto 20 permanecerá insoluble.

Una mezcla mecánica de ácido polimanurónico y quinidina se funde entre 112 y 117°C. A esta misma temperatura empieza a oscurecerse el ácido polimanurónico. A 170°C 25 se funde la quinidina, A 180°C termina de oscurecerse el ácido y comienza a hacerlo el compuesto que queda totalmente descompuesto a 190°C.

El poder rotatorio de  $(C_{26}H_{32}O_8N_2)_x$ , es: + 77,3° (Propilenglicol, c = 0,5).

30 Para la preparación de polimanuronato de quinidina

403333



1 debe comenzarse con una valoración del ácido polimanurónico  
para establecer su equivalente químico y saber la propor-  
ción de quinidina con la que reaccionará. El curso de la -  
reacción se puede seguir, además de por el cambio de aspec-  
5 to de la mezcla reaccionante, por los valores del pH que -  
terminada la reacción, resultará prácticamente neutro. El  
compuesto se separa por filtración y se purifica mediante -  
repetidos lavados extractivos. Finalmente el producto pre-  
senta el aspecto de un polvo fino, seco, de color ligeramen-  
10 te amarillento, establece al aire, a temperatura ambiente y  
hasta unos 150°C.

La reacción entre el ácido polimanurónico y la qui-  
nidina puede efectuarse encontrándose ambos compuestos en -  
estado libre o bien mediante una doble descomposición entre  
15 una sal metálica del ácido polimanurónico y una sal orgáni-  
ca e inorgánica apropiada de la quinidina.

Una vez valorado el ácido polimanurónico y calcula-  
do el equivalente estequiométrico de quinidina, el producto  
puede ser obtenido de la forma siguiente:

20 Se suspende ácido polimanurónico en un disolvente  
hidroalcohólico y sobre esta suspensión se agrega, con agi-  
tación, un volumen igual del mismo disolvente conteniendo -  
la cantidad necesaria de quinidina. Se mantiene la mezcla a  
temperatura moderada y agitando hasta que finalice la reac-  
25 ción. Se enfría rápidamente y se filtra. Por evaporación del  
disolvente, a vacío y a la temperatura más baja posible, se  
recuperan nuevas cantidades del compuesto. El residuo seco  
se lava con etanol absoluto, se filtra y se seca de nuevo.

Una vez terminada la reacción, el producto también  
30 se puede aislar concentrando a vacío hasta formar una pasta.



403333

1 Entonces se agrega un volumen doble de acetona, se enfría,  
se deja en reposo durante 24 horas, se filtra y el producto  
se seca.

5 Alternativamente, se suspende en agua y ácido poli-  
manurónico y sobre esta suspensión, caliente y agitando, se  
agrega un volumen igual de solución de la quinidina neces-  
aria en un alcohol de bajo peso molecular. La separación del  
producto se realiza por cualquiera de los tres procedimien-  
tos dados anteriormente.

10 Asimismo, el ácido polimanurónico puede ser disuel-  
to previamente en la cantidad necesaria de hidróxido sódico  
0,1 N o en otro hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal  
alcalino o alcalino-térreo.

15 En lugar de la quinidina en su forma básica se pue-  
de emplear una de sus sales con un ácido como sulfúrico, -  
closhídrico, bromhídrico o nítrico.

20 Para cualquier procedimiento que se siga en la ob-  
tención del polimanuronato de quinidina se comienza con una  
valoración del ácido polimanurónico suspendiendo en agua -  
0,500 g. de éste y titulándolo con hidróxido sódico 0,1 N  
empleando fenolftaleína como indicador.

25 De esta valoración se deduce el equivalente este-  
quiométrico de quinidina para una cantidad dada del ácido.  
Em la experiencia realizada la equivalencia era de 10,0 g.  
de ácido polimanurónico para 15,8 g. de quinidina y con es-  
tas cantidades se han realizado las pruebas de obtención.

EJEMPLO 1

30 10 g. de ácido polimanurónico se suspenden en 400  
ml de metanol al 50% v/v y, mediante embudo de llave, se  
agrega lentamente (de una hora a una hora y media) sobre -



1 una suspensión de 15,8 g. de quinidina en otros 400 ml del mismo disolvente contenida en un matraz de 2 litros con refrigerante de reflujo, agitación mecánica y manteniendo en baño maría a 70-75°C.

5 El proceso de reacción, en todos los casos, debe durar un mínimo de 2 horas no siendo necesario más de tres.

Terminada la reacción, se enfría el matraz en un baño de hielo machacado y mezclado con cloruro sódico que dé una temperatura de al menos, -10°C (se puede emplear -  
10 igualmente una cámara frigorífica). Al cabo de unas 6 horas se filtra rápidamente por un embudo büchner y se seca el producto a menos de 110°C.

El disolvente filtrado se puede emplear en una nueva obtención o bien evaporarlo mediante vacío a temperatura  
15 que no sobrepase los 60°C, recuperando así una nueva porción de producto.

El residuo seco, se lava con etanol absoluto, se filtra y se seca de nuevo.

EJEMPLO 2

20 En matraz de 2 litros con agitación mecánica y refrigerante de reflujo, se ponen 10 g. de ácido polimanurónico y 400 ml de agua. Se calienta en baño maría hasta 70-75°C y se agrega lentamente, mediante embudo de llave 15,8 g. de quinidina en 400 ml. de metanol o de etanol de 96%.  
25 Como en el ejemplo anterior, la reacción se habrá completado en menos de tres horas.

La mezcla de reacción se destila hasta consistencia pastosa a temperatura entre 50 y 60°C y presión de 40 a 60 mm de Hg. A la pasta residual se añade, en frío, un  
30 volumen aproximadamente doble de acetona. Se deja una noche



1 en reposo en nevera que lo mantenga por debajo de 5°C, y se  
filtra y se seca el producto.

EJEMPLO 3

5 En vez de ácido polimanurónico libre y de quinidi-  
na igualmente libre, se puede emplear, del primero, una de  
sus sales sódica, potásica, amónica o magnésica y de la se-  
gunda, el sulfato, nitrato, clorhidrato, o bromhidrato em-  
pleando en estos casos agua como disolvente.

10 El recipiente para la reacción así como la técnica  
a seguir son los mismos de los ejemplos anteriores.

La separación de polimanuronato de quinidina, se  
realiza también mediante evaporación del agua y secado del  
residuo en un atomizador centrífugo a temperatura no supe-  
rior a 60°C.

15 El residuo se lava con agua para eliminar la sal  
correspondiente que se forma con el catión del ácido y el  
anión de la quinidina y después de secado, se vuelve a la-  
var con etanol absoluto o con acetona.

20 En total, se establecen tres procedimientos de ob-  
tención y tres procedimientos de separación del producto,  
pudiendo seguirse para su elaboración cualquiera de las nue-  
ve combinaciones posibles.

25 En resumen, la patente de invención que se solici-  
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

30

\_\_\_\_\_

-

-

-

-

\_\_\_\_\_

403333



1

REIVINDICACIONES

5

10

1.- Un procedimiento para la obtención de una sal de ácido polimanurónico y quinidina de fórmula empírica -  $(C_{26}H_{32}O_8N_2)_x$ , donde el valor de x depende del número de unidades monómeras de ácido manurónico que entran a formar parte del poliácido, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido polimanurónico y quinidina, en cantidades estequiométricas, en forma de sus sales correspondientes orgánicas o inorgánicas, a una temperatura comprendida entre 70°C y 75°C y en presencia de un disolvente, hasta que el pH de la solución es prácticamente igual a 7 y después aislar el polimanuronato de quinidina formado.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente empleado es un disolvente hidroalcohólico y las sustancias reaccionantes se emplean en forma de ácido libre y base libre, respectivamente.

20

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido polimanurónico se emplea en suspensión en agua y la quinidina se agrega en solución en una cantidad igual de un alcohol de bajo peso molecular.

25

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en que como medio líquido para la reacción se puede emplear cualquier mezcla hidroalcohólica formada por agua (del 40 al 60% en volumen) y un alcohol de cadena normal o ramificada de hasta  $C_4$  (del 60 al 40%).

30

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido polimanurónico es empleado en forma de sus sales sódica, potásica, amónica o magnésica.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido polimanurónico es previamente disuelto en

403333



1 la cantidad apropiada de hidróxido sódico 0,1 N.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la quinidina se emplea en forma de sus sales con ácido sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico o nítrico.

5 8.- Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que la separación del producto se realiza enfriando fuertemente la mezcla de reacción por debajo de 0°C, y siendo suficiente hasta -10°C, filtrando, secando el producto, lavando con etanol absoluto, filtrando de nuevo y finalmente secando.

10 9.- Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que el líquido filtrado se evapora a vacío y a la temperatura más baja posible, no siendo conveniente pasar de -50°C, para separar una nueva cantidad del compuesto.

15 10.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, en el que la separación del producto se realiza concentrando a vacío hasta formar una parta, agregando un volumen doble de acetona, enfriando, dejando 24 horas en reposo, filtrando y secando el producto.

20 11.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, en el que la separación del producto se realiza por evaporación del disolvente en un aparato atomizador a vacío lavado del residuo en polvo con acetona o etanol absoluto, filtración y secado.

25 12.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

"PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UNA SAL DE ACIDO POLIMANURONICO Y QUINIDINA".

403333



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de doce páginas - mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

5

Madrid, 30 de mayo de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

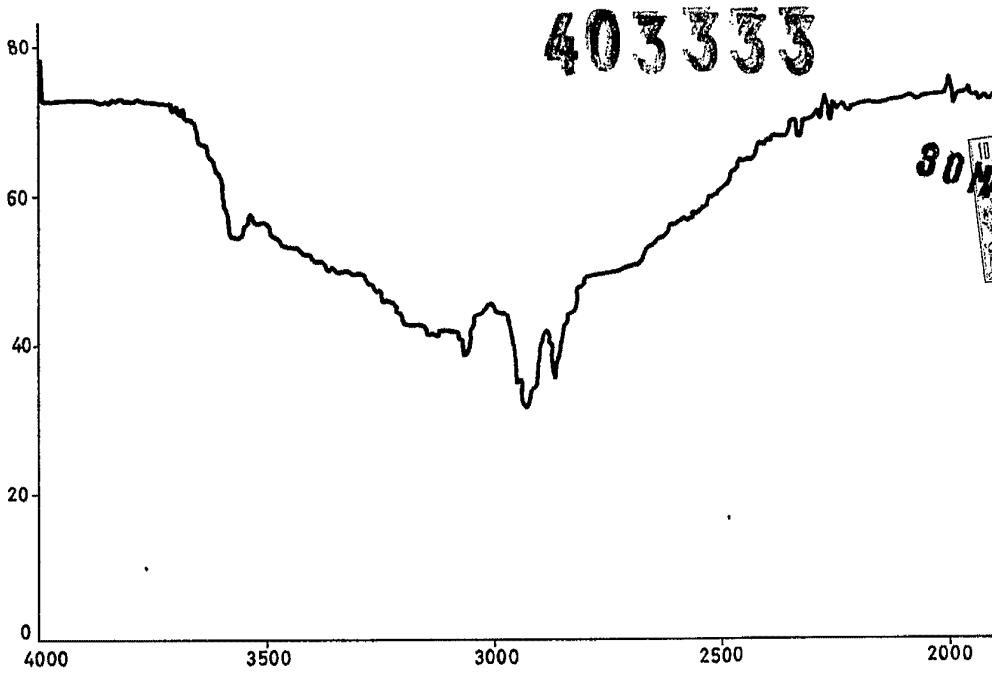
10

15

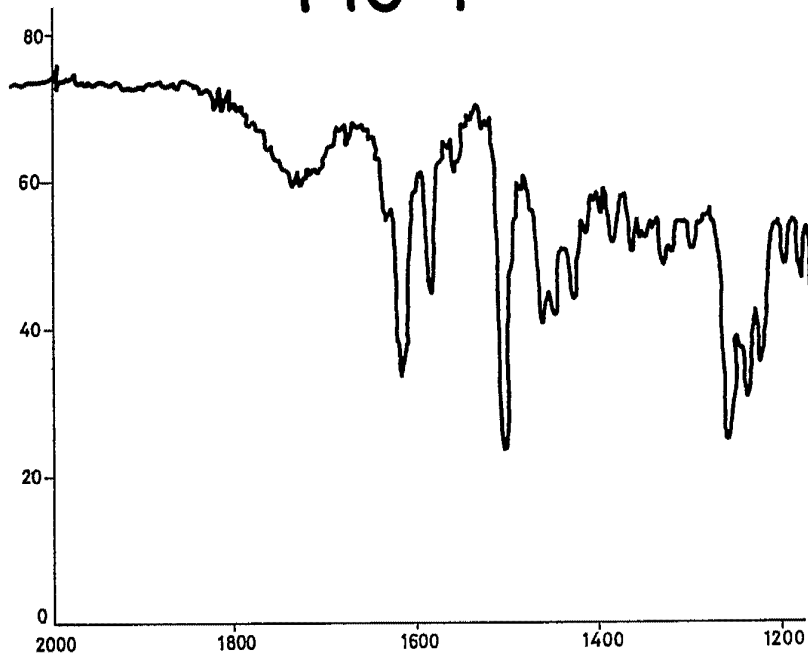
20

25

30



**FIG-1**



**FIG-1a**

**ESCALA VARIABLE**

Madrid, 30 de mayo de 19672

**BERNARDO UNGRIA**

p. p.

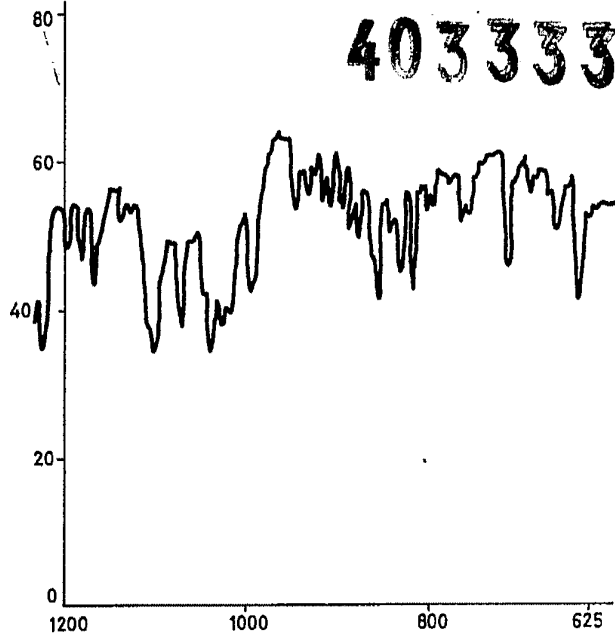


FIG-1b

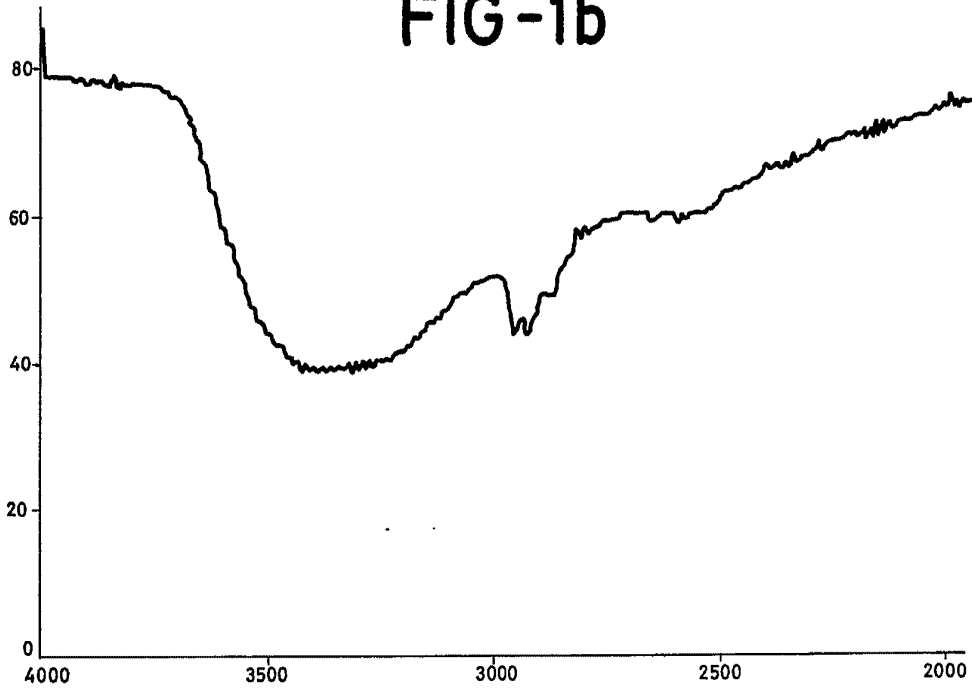


FIG-2

ESCALA VARIABLE

Madrid, 30 de mayo de 1972

BERNARDO UNGRIA

P. P.

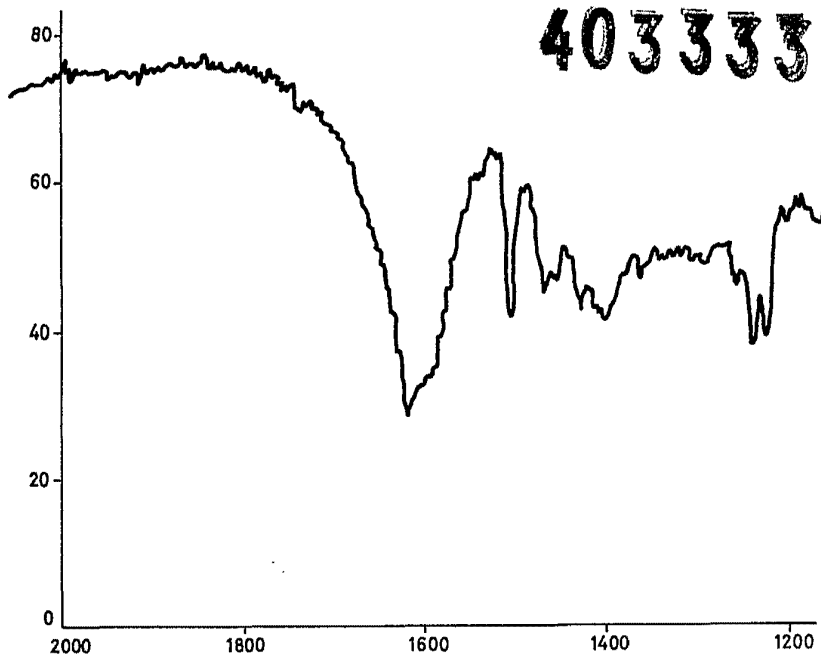


FIG-2a

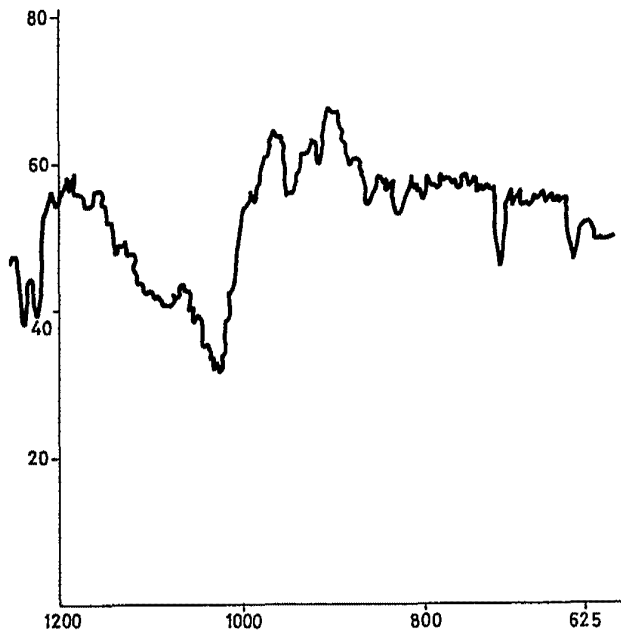


FIG-2b

ESCALA VARIABLE

Madrid, 30 de mayo de 1972

BERNARDO UNGRIA

p. p.