

433,771

Inventor: 0076; A61K

**MEMORIA DESCRIPTIVA**

correspondiente a la solicitud de concesión de un.....

**PATENTE DE INVENCION**

SOLICITANTE: E S F A N A, S.A., de nacionalidad  
española.

RESIDENCIA: Eideberri, 4 -HERRIOPLANO- (Pamplona)

INVENTOR: DÑA M<sup>e</sup> JESUS BACIA, que ce-de sus derechos  
a la empresa solicitante.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE PURIFICACION DE UN EXTRAC-  
TO BIOLÓGICO ACTIVO PARA LA PREPARACION DE  
PRODUCTOS FARMACEUTICOS APLICABLES A LA TE-  
RAPIA RELACIONADA CON EL SISTEMA CONJUNTIVO"

Prioridad: Patente..... n.º..... del.....

1 La presente memoria descriptiva tiene  
como fin la declaración del objeto sobre el que ha de recaer  
el privilegio de explotación industrial y comercial exclusivo  
en el territorio nacional de una Patente de Invención, de  
5 acuerdo con la vigente Legislación, que, como el enunciado  
indica, se trata de "PROCEDIMIENTO DE PURIFICACION DE UN EX-  
TRACTO BIOLOGICO ACTIVO PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS FAR-  
MACEUTICOS APLICABLES A LA TERAPIA RELACIONADA CON EL SISTE-  
MA CONJUNTIVO".

10 La presente patente de invención se re-  
fiere a la purificación de un extracto biológico activo, se-  
gún se desee para el uso por vía oral o inyectable, en cual-  
quier caso para el desarrollo y normal funcionamiento de los  
tejidos vivos que constituyen el parodontio así como igual-  
15 mente activos para el desarrollo y normal funcionamiento de  
los tejidos óseos y muy especialmente del periostio.

En definitiva nuestra patente reivindi-  
ca el procedimiento de purificación del extracto bruto ya  
preparado con anterioridad a partir de maxilares de animales  
20 según las siguientes fases resumidas:

a).- Una trituración de los maxilares  
agitándolos con agua y ácido hasta un pH determinado en un  
reactor.

25 b).- Añadiendo una masa de agua y pep-  
sina.

c).- Elevando el pH y filtrando con  
agitación para adición de sulfato amónico, de cuyo precipita-  
do se entresacan las tortas de sólido de extracto bruto.

30 A).- PURIFICACION POR SAL DE REINECKE  
(DIAMINTETRATIOCIANCROMATO AMONICO):

1 La purificación por sal de Reinecke es  
en esencia la adsorción de principios activos presentes en  
una solución impura y la posterior elución de ellos del ad-  
sorbato. El voluminoso precipitado adsorbente es el ácido de  
5 Reinecke (diamintetratiociancromico) obtenido al acidificar  
la solución de su sal amónica (sal de Reinecke).

En consecuencia se disuelve el extrac-  
to bruto en agua, se ajusta su pH a 6,5-7 y luego se filtra  
a líquido ambarino transparente. Se adiciona sal de Reinecke  
10 en igual cantidad que el extracto bruto con agitación hasta  
su disolución total. El pH habrá subido a 9. Se acidifica con  
clorhídrico concentrado hasta que no precipita más o lo que  
también significa hasta conseguir un pH de 4-4,5. El volumi-  
noso precipitado es el adsorbato de Reinecke ácido con los  
15 principios activos retenidos por adsorción. Se filtra y lava  
con un poco de agua.

A continuación el precipitado se deslía  
con agua-etanol fuertemente alcalinizada con  $\text{NH}_3$ . Los prin-  
cipios activos son disueltos en este líquido y no se disuel-  
ven ni el Reinecke ácido ni la poca sal amónica formada. El  
20 Reinecke ya eluido se recicla.

El líquido resultante se neutraliza y  
pasa a concentrador de vacío de recuperación de vapores para  
recuperar el alcohol. Si se destina a la obtención de extrac-  
tos para vía oral, se concentra a jarabe y se deseca, trocea  
25 y se muele a polvo que es el extracto purificado para vía  
oral.

Si el líquido se destina a obtención  
de extractos inyectables, se eliminan de él todas las protei-  
nas sensibilizantes heterólogas y los histaminoides.  
30

1 Para ello se lleva a solución hidroalcohólica 50° por adición de etanol.

5 Se elimina el precipitado formado por heterólogos sensibilizantes, y el líquido filtrado se lleva a 78° de concentración alcohólica por adición de etanol. El precipitado formado es extracto purificado inyectable, exento también de histaminoides. Este precipitado se decanta y filtra, se deseca, trocea y muele a polvo a marrón muy claro.

B).- PURIFICACION POR ADSORCION CON ZINC

10 La purificación por zinc consiste en la formación, en el seno de la solución de factores activos, de un adsorbato de estos factores en el precipitado de hidróxido de cinc. muy adsorbente.

15 El extracto bruto se disuelve en agua y también igual cantidad de cloruro de cinc se alcaliniza poco a poco hasta total precipitación de ion cinc añadido. No debe comenzar la redisolución a cincato, para lo que el pH no debe subir de 7,5 El abundante precipitado de hidróxido de cinc contiene adsorbida gran cantidad de los factores activos. Se decanta, filtra y exprime las tortas formadas.

20 Estas tortas se diluyen luego disolviéndolas en agua y alcalinizando. Se provoca su disolución por formación de cincato soluble. Entonces se hallan disueltos en líquido los principios activos y el ion cinc. La eliminación de este último se hace por precipitación al estado de sulfuro de cinc no adsorbente y que deja los principios activos ya puros disueltos en el líquido. Este líquido tiene a continuación análogo tratamiento que el de la purificación por sal de Reinecke siendo las mismas operaciones a realizar que las de este tratamiento por sal.

25

30

1

El producto activo obtenido en forma de polvo claro, muy soluble en agua, menos soluble en mezclas hidro-alcohólicas a medida que es mayor su grado-Insoluble en los disolventes orgánicos.

5

Sus características son:

10-12% de Nitrógeno orgánico.

2% de " amínico.

1-2% de cenizas.

menos de 2% de insolubles.

10

pH de las soluciones al 5% 6-6,5

Color de las soluciones al 5 y al 10% ambarino.

Reacción biuret negativa.

Reacción murexida negativa.

15

Reacción ninhidrina positiva.

Reacción de Millon positiva.

Reacción de Folin positiva.

20

Identificables como elementos presentes: algunos aminoácidos, peptonas, mucoproteínas, globulinas, azúcares reductores.

25

El producto activo obtenido demuestra ser activo según la técnica de Fell y Robison de cultivo de fémur de embrión de pollo en placa de vidrio y con el concurso de soluciones de este extracto.

Igualmente activo en el ensayo de Bucher y T.H. Veil de soldadura de fémur, de embrión, roto, con formación de callo óseo en cultivo de placa.

30

Estos fundamentos y técnica se utilizan para determinar el grado de idoneidad de cada una de las operaciones reseñadas y que se reivindican en orden a obtener un

1 producto biológico activo para su utilización en el terreno  
odontológico, en la formación acelerada de callo oseó en  
fracturas, normalización de distrofias. etc.

5 Descrita suficientemente la naturaleza  
del invento, así como su realización industrial, sólo cabe  
añadir que en su conjunto y partes constitutivas es posible  
introducir cambios de forma, materia y disposición en cuanto  
tales alteraciones no desvirtuen su fundamento.

10 El solicitante al amparo de los Conve-  
nios Internacionales sobre Propiedad Industrial se reserva  
el derecho de extender esta demanda a los países extranjeros  
si fuera posible, reivindicando la misma prioridad de la pre-  
sente solicitud.

15 Igualmente el solicitante se reserva  
el derecho de introducir en la presente invención cuantos  
perfeccionamientos se deriven de la misma, mediante la solici-  
tud de los correspondientes Certificados de Adición en la for-  
ma señalada por la Ley.

NOTA:

20 La Patente de Invención que se solicita  
por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente  
Legislación, deberá recaer sobre "PROCEDIMIENTO DE PURIFICA-  
CION DE UN EXTRACTO BIOLÓGICO ACTIVO PARA LA PREPARACION DE  
PRODUCTOS FARMACEUTICOS APLICABLES A LA TERAPIA RELACIONADA  
25 CON EL SISTEMA CONJUNTIVO", en todo de acuerdo con las si-  
guientes,

REIVINDICACIONES:

30 1.-Procedimiento de purificación de un  
extracto biológico activo para la preparación de productos  
farmacéuticos aplicables a la terapia relacionada con el siste-

1 ma conjuntivo, caracterizado porque se comienza con el extrac-  
to bruto obtenido a partir de maxilares molidos y debidamente  
tratados, colocándolos con agua en reactor y convenientemente  
5 preparado se le añade una cantidad de sal de Reinecke hasta  
su total disolución, con la subida del pH; posteriormente se  
baja dicho pH obteniéndose un precipitado de reinek-ácido  
que engloba al extracto activo, del que convenientemente tra-  
tado se obtienen las tortas de precipado que se restituyen  
al reactor, adicionándolas agua y alcohol y se ajusta el valor  
10 de pH para calentarse el reactor a temperatura constante, ob-  
teniéndose un precipitado de reinecke-amónico, habiéndose  
separado una solución de extracto activo, que se filtra y se  
ajusta a un pH menor, para llevándose a concentrador de vacío,  
para finalmente filtrarse y después proceder a diferentes tra-  
15 tamientos según el extracto sea usado por vía oral o inyecta-  
ble.

2.-Procedimiento de purificación de  
un extracto biológico activo para la preparación de productos  
farmacéuticos aplicables a la terapia relacionada con el sis-  
20 tema conjuntivo, en todo de acuerdo con la anterior reivindi-  
cación, caracterizado porque el extracto bruto obtenido de los  
maxilares se purifica, colocando dicho extracto en reactor  
con agua, ajustándose su pH entre seis coma cinco y siete y  
filtrándose, para restituirse el filtrado al reactor adicio-  
25 nandole cinc o derivado de cinc.

3.-Procedimiento de purificación de  
un extracto biológico activo para la preparación de productos  
farmacéuticos aplicables a la terapia relacionada con el sis-  
30 tema conjuntivo, en todo de acuerdo con la segunda reivindica-  
ción, caracterizado porque el producto obtenido en la opera-

1 ción anterior se pone a un pH mayor, en la formación de un  
precipitado de hidróxido de cinc, obteniéndose posteriormen-  
te una torta sólida de precipitado que se restituye al reac-  
tor y se lleva a un pH mayor, agregándose sulfuro amónico  
5 para la precipitación total del cinc inicial; a continua-  
ción se barbotan ácido sulfhídrico gas y después de una se-  
rie de precipitaciones y decantaciones sucesivas, se obtiene  
un filtrado que se evapora; posteriormente se filtra para  
obtener una solución concentrada de extracto activo que se  
10 tratará convenientemente según el uso por vía oral o inyec-  
table.

4.-Procedimiento de purificación de  
un extracto biológico activo para la preparación de productos  
farmacéuticos aplicables a la terapia relacionada con el  
15 sistema conjuntivo, en todo de acuerdo con las anteriores  
reivindicaciones, caracterizado porque tanto si la purifica-  
ción es según la primera reivindicación, como si es según  
la segunda reivindicación, para el tratamiento por vía oral  
el líquido filtrado se restituye al concentrador de vacío  
20 para que a temperatura entre treinta y cinco y cuarenta gra-  
dos se obtenga un jarabe muy espeso al que se adiciona alco-  
hol, formándose grandes coágulos constituidos por producto  
activo con algo de alcohol obteniéndose con posterioridad  
unas tortas de sólido que pulverizadas se constituyen en el  
25 extracto activo.

5.-Procedimiento de purificación de  
un extracto biológico activo para la preparación de produc-  
tos farmacéuticos aplicables a la terapia relacionada con el  
30 sistema conjuntivo, en todo de acuerdo con la primera a ter-  
cera reivindicación, caracterizado porque tanto si la puri-

1      ficación es como la reivindicación primera, cómo si es según  
la reivindicación segunda, para el tratamiento del extracto  
por inyectable al líquido filtrado se le somete a una serie  
5      de sucesivos lavados de alcohol de distinta concentración,  
recogiéndose al final un precipitado constituido por extrac-  
to activo muy purificado del que por desecación y posterior  
molienda se obtiene el polvo del extracto purificado.

6.-PROCEDIMIENTO DE PURIFICACION DE UN  
EXTRACTO BIOLÓGICO ACTIVO PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS  
10     FARMACEUTICOS APLICABLES A LA TERAPIA RELACIONADA CON EL  
SISTEMA CONJUNTIVO.

Según queda sustancialmente descrito en  
la presente memoria descriptiva que consta de nueve hojas  
mecnografiadas por una sola cara .

15

Madrid,

14 ENE. 1975

El Agente Oficial

MIGUEL FERNANDEZ - LOAYSA PINZON  
P.F.

20

25

30