

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1978 ES

(11) NUMERO	465693	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	3 ENE. 1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

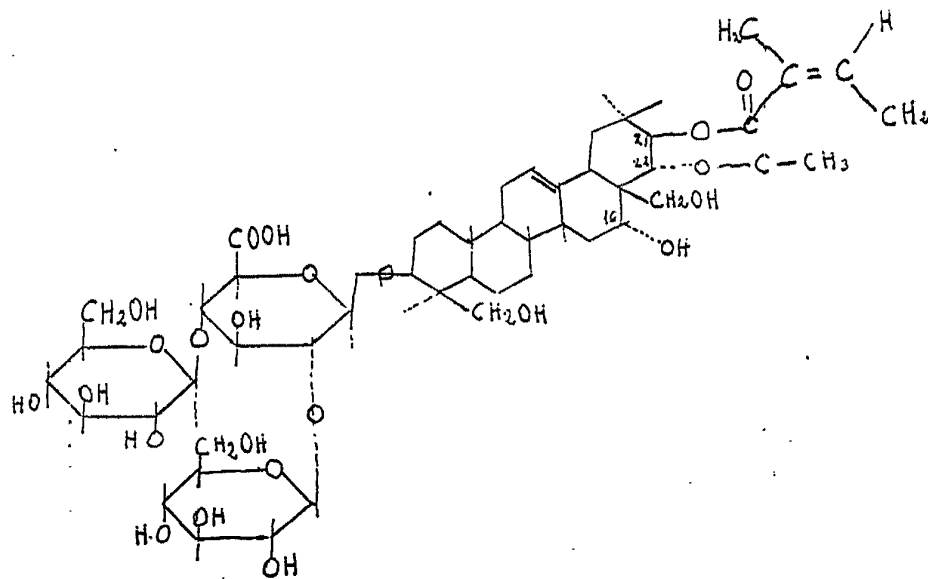
(60) PRIORIDADES:		
(61) NUMERO	(62) FECHA	(63) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA EL AISLAMIENTO DE AESCINA DE LOS FRUTOS DEL CASTAÑO DE INDIAS".		
(71) SOLICITANTE (S)		
LEK tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov n.eol, o.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Celoveka, 135 - LJUBLJANA (Yugoslavia).		
(72) INVENTOR (ES)		
Rudolf RUCMAN Stanislav JANKOVIC.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON JOSE LOPEZ CORTES.		

BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para el aislamiento de aescina de frutos del castaño de Indias.

Aescina es un ester saponico con una estructura básica triteroénica:



5 Se encuentra en los frutos del castaño de Indias principalmente en la forma de sal potásica. Los frutos secos del castaño de Indias contienen de 3, 5 a 5,5% de aescina total, es decir alfa-aescina y beta-aescina (Código Aleman de Medicamentos, 1^{er} Suplemento, 1973, Hi 1 a 6).

10 En drogas recientes, la alfa-aescina está presente en la cantidad de alrededor 20%; en drogas mas antiguas la cantidad de alfa-aescina asciende hasta 50%.

../..

La beta-aescina cristaliza de soluciones de alcohol/agua. En la forma cristalina muestra baja solubilidad en agua, por ello, en la administración al organismo por vía oral, es reabsorbida mal y poco activa.

5 La alfa-aescina difiere de la beta-aescina en la posición de los grupos acilo en posiciones 28 a 22 de la parte aglicónica de la molécula. Se conoce sólo en la forma amorfa. Es muy fácilmente soluble en agua. Las soluciones acuosas son bastante estables.

10 La isomerización de la beta-aescina a alfa-aescina es espontánea, teniendo lugar en un medio debilmente ácido ó básico y comienza ya en los frutos del castaño de Indias. En esta ocasión puede ocurrir también el desdoblamiento parcial de los grupos ácidos en alguna extensión.

15 Ambas formas de aescina son farmacológicamente activas en el mismo sentido y en su acción relativa sobre el edema (stase) no hay diferencia (R. Eisenburger et al., Arznei
mittelforschung 26 (1976) 824). Sin embargo, tiene que trans-
20 formarse primero la beta-aescina en una forma terapéutica-
mente utilizable, es decir, soluble en agua y mejor reabsorbible.
La aescina tiene un marcado efecto anti-inflamatorio ó inhibe edema de origen traumático, quirúrgico ú otro origen. Reduce la cantidad demasiado elevada de exudado lo que se desea especialmente en la mayoría de las intervenciones quirúrgicas.
25 La acción anti-exudativa es también profiláctica y en la aplicación de aescina es ya considerable 16 horas antes de la operación.

En la publicación Alemana 1 282 852 se describe la transformación de beta-aescina cristalina insoluble a una forma amorfa, moderadamente soluble en agua. Esto se consigue por destrucción mecánica de cristales, en tal extensión, que se prepara una sustancia amorfa a los rayos X.

En otra publicación alemana 2 257 755 se describe una transformación química de beta-aescina cristalina a una aescina amorfa y soluble en agua. La aescina se disuelve en un disolvente apropiado con la adición de una base orgánica que luego se elimina. Queda una solución de aescina metaestable de la que se origina un producto amorfo soluble en agua mediante un secado apropiado.

El proceso, según la publicación alemana 2 357 266, es en principio igual al anterior, sólo que se emplea una base inorgánica en lugar de una base orgánica.

En todos los procesos citados, la sustancia de partida es beta-aescina cristalina, que representa sólo una parte de la cantidad total de aescina en la droga. Para este fin tiene que aislarse separadamente la beta-aescina de la droga. Entonces se elimina la alfa-aescina restante a pesar del hecho de que es igualmente activa farmacológicamente.

También a la temperatura del ambiente las soluciones de la beta-aescina artificialmente amorfo son sólo estables durante un corto tiempo. Luego tiene lugar, sobre un estado micelar, la recristalización y se desarrolla aescina soluble en agua. Con un pequeño aumento de la temperatura se acelera ya fuertemente este fenómeno. La cristalización

en un medio ácido hidroclicó (jugo gástrico) es aun mas característica y puede afectar de mala manera la reabsorción en la aplicación por via oral (Eisenburger et al., *Arzneimittelforschung*, 26 (1976) 824).

5 Por la adición de alfa-aescina a la aescina amorfa da se aumenta fuertemente su solubilidad en agua y sobre todo la estabilidad de las soluciones acuosas. Por ello tambien se han hecho intentos de aislar el complejo total de aescina de la droga. Al mismo tiempo, tambien significa esto una mejor utilización de la droga.

10 En la publicación alemana 1 902 609 se describe el aislamiento de la aescina total del extracto de castaña de Indias. La esencia del proceso es disolver extracto seco de castaña en una mezcla de propanol/etilacetato/agua y purificar la solución por cromatografía de columna en alumina. Sin embargo, tiene que emplearse una proporción tan alta de adsorbente para la aescina (alrededor 1 : 1000), que no es aceptable para el aislamiento técnico de aescina.

15 Según el proceso descrito en la publicación alemana 1 617581, se obtendría aescina pura en una producción cuantitativa mediante extracción de extracto de castaña en agua ácida, preferiblemente con una mezcla de un alcohol alifático con un hidrocarburo mas bajo clorado. Debido a los coeficientes de distribución similar de aescina y de glucósidos flavónicos, no ocurre sin embargo la completa separación. Los
20 productos finales, son por, tanto coloreados, lo cual se cita
25

tambien en la descripción.

De acuerdo con el proceso que es objeto de la publicación alemana 2 339 760 se obtiene un producto mas puro. Aquí es igualmente la sustancia de partida el extracto de castaña, que se distribuye en el sistema ternario cloroformo/metanol/agua. Se obtiene un producto de color blanco que corresponde a la aescina tipo. Sin embargo, en la distribución se forman emulsiones que son difíciles de separar.

En los últimos de los procesos citados es un inconveniente el que proceden del extracto de castaña, el cual tiene que ser preparado separadamente por extracción de la droga.

El objeto de la presente solicitud de patente es un proceso para el aislamiento de la aescina total, directamente de los frutos del castaño de Indias. La preparación intermedia de extracto de castaña ó incluso aescina cristalina, no es necesaria.

El proceso, de acuerdo con el invento, para el aislamiento de aescina de frutos del castaño de Indias se caracteriza porque se extraen frutos molidos de castaño de Indias con una mezcla de un alcohol alifático saturado con agua, y agua saturada con alcohol alifático, siendo purificada la fase orgánica obtenida con agua saturada con un alcohol alifático de la misma clase, y porque de la fase orgánica así purificada se extrae aescina, despues de un cambio de polaridad, con solución acuosa de bicarbonato alcalino en el margen de valor pH de 5,0 a 5,5.

La sustancia de partida son frutos de castaño de

..//..

Indias secados al aire y bien molidos.

En las drogas recientes la proporción de alfa- a beta-aescina es de 10:90 a 20:80. Dependiendo algó de la procedencia de la droga, clima y condiciones agrícolas. En drogas mas viejas, la cantidad de alfa-aescina, es mas elevada. Estas oscilaciones de la proporción podrian influir en la composición y la cantidad del producto. Se puede componer una calidad constante del producto mezclando las drogas de diferente calidad ó, adicionalmente, por la diferente duracion de dejar estar las soluciones acuosas de aescinato sódico antes de secar.

En la primera fase del proceso, se extrae la droga mediante un sistema de dos fases de alcohol alifatico saturado con agua y agua saturada con alcohol alifático. Los mas apropiados son alcoholes con 4 ó 5 átomos de carbóno, preferiblemente n-butanol. Se ejecuta la extracción a un Ph de 3 a 4. Para la acidificación se aplican ácidos orgánicos ó, preferiblemente inorganicos, por ejemplo ácido clorhídrico. En esta fase tienen lugar la extracción de la droga y, simultaneamente tambien, la distribución de las sustancias extraidas entre ambas fases. A la fase de agua pasan azúcares, flavonoides, sales inorgánicas, taninos y otros compuestos fuertemente polares. Es muy conveniente que bajo estas condiciones pasen tambien a la fase de agua productos de descomposición de aescina, es decir desacetilaescina y aescinol.

A la fase orgánica pasan aescina, aceites y otros compuestos menos polares, así como indicios de azúcares y

flavonoides.

Luego se prepara la droga humeda por centrifugación junto con la fase de agua de la fase orgánica. La separación es fácil, pues ambas fases estan mutuamente saturadas y equilibradas y no se forman emulsiones estables.

La droga, junto con la primera fase de agua, puede ser extraida una vez mas por la fase orgánica reciente y los extractos sepataados de la misma manera como la primera vez. Finalmente se elimina la fase de agua junto con la droga agotada.

Luego se extrae la fase orgánica ó se distribuye con agua fresca saturada con el mismo alcohol alifático como en la primera extracción. De esta manera se eliminan de la fase orgánica las cantidades restantes de azúcares, tanino, parte de flavonoides, aescinol y cesacetilaescina.

La aescina se extrae de la fase orgánica con una solución acuosa de bicarbonato sodico ó potasico; de modo que se mantiene el valor pH de la solución todo el tiempo entre 5,0 y 5,5. El paso de la aescina a la fase de agua se facilita por la adición de una pequeña cantidad de etilacetato a la solución. En estas condiciones la aescina selectivamente pasa a la fase de agua. En la fase orgánica quedan productos de descomposición menos polar de aescina (desglucoaescinas), aceites, y otras impurezas.

La solución acuosa ligeramente amarilla de aescinato de sodio (potasio) se descolorea despues con carbón activo. Secando esta solución en vacio, liofilizando, pulverizando en una corriente de aire caliente ó de otra forma conve-

niente, se obtiene aescinato alcalino que, como tal, ya se puede emplear en terapia. Se puede aplicar en la forma de inyecciones para el tratamiento del edema de cerebro, postoperatorio y postraumático (Schweiz. Rundschau Med.- Praxis, 64 (1975) 73).

La aescina soluble en agua en forma ácida se obtiene disolviendo aescinato de sodio (potasio) en metanol, pasándolo sobre una capa de resina de intercambio catiónico en forma H⁺ y secandola en forma opcional.

El producto obtenido de esta manera es de color blanco y en cromatogram de capa fina (placas de gel sílice Merck 60, fase móvil cloroformo/metanol/agua = 59/33/8), es idéntico con la aescina tipo.

La rotación específica está en el margen de $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ y -28° (c.l., en metanol). La aescina es fácilmente soluble en agua, presentando las soluciones una reacción ácida. Las soluciones conteniendo hasta 20% de aescina son claras, siendo las soluciones más fuertes muy viscosas. La buena estabilidad es característica de estas soluciones. Los productos con rotación específica más baja tienen, generalmente, una estabilidad mejor en soluciones acuosas. El criterio para la calidad de aescina es una estabilidad de una solución acuosa de 10% durante, por lo menos, 48 horas a 20°C. Esta aescina tiene una rotación específica de aproximadamente -24° .

Una estabilidad mejor de aescina hace posible una

mejor preparación de las composiciones farmacéuticas y, no en último lugar, extiende también el período disponible para la reabsorción en el organismo.

5 El proceso se representa, pero no se limita, en el siguiente ejemplo.

Ejemplo

10 Se extraen 4 kilos de frutos secos y bien molidos, de castaño de Indias, con 9,2 l de n-butanol, 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, y 10,8 l de agua, durante una hora, agitando bien. Luego se separa la fase inferior con la droga húmeda de la fase orgánica superior, mediante centrifugación.

15 Luego se extrae otra vez la suspensión de la droga en el primer extracto de agua, en la misma forma, con 9,2 l de n-butanol y se separa repetidas veces la fase orgánica.

Se elimina el extracto de agua junto con la droga agotada.

20 Se combinan y se extraen ambos extractos orgánicos en contracorriente, con 50 l. de agua. Se eliminan los extractos de agua.

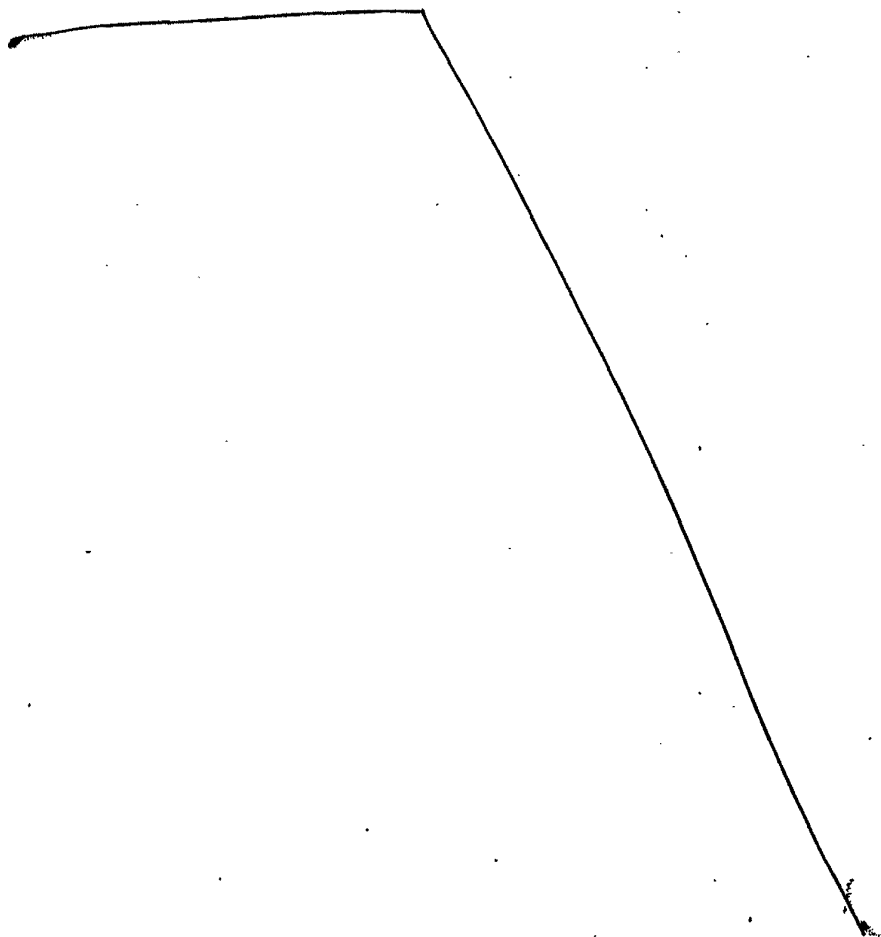
A la fase orgánica se añaden 2 l de etilacetato y se extrae la aescina con 7 l. de agua conteniendo 5 g. de bicarbonato sódico. En la extracción se mantiene el valor pH de la suspensión entre 5,0 y 5,5 todo el tiempo.

25 Se descolora el extracto de agua conteniendo aescinato sódico con 5 g. de carbón activo. Se seca en secador-pulverizador a la temperatura de entrada de 150 a 180°C y temperatura de salida de 90°C. Se obtienen 90 g. del producto

.../..

de un color casi blanco, que es muy facilmente soluble en agua y alcohol. Se funde de 252 a 254°C y tiene una rotación específica $[\alpha]_D^{20} = -262$ (c=1, en metanol).

5 El aescinato sódico obtenido de esta manera se disuelve en 2 l de metanol y la solución se vierte lentamente a través de columna llena de 1 l de resina Amberlite de intercambio catiónico IR-120 (ó IR-200) en forma H⁺. Finalmente se lava la columna 1 l de metanol. La solución metanólica se concentra a sequedad y se obtienen 88 g de aescina
10 en forma ácida. Es de color blanco, tiene un punto de fusión de 220 a 225°C y una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -242$ (c=1, en metanol).



REIVINDICACIONES
=====

En esta Patente de Invención se reivindica:

5 1.- Procedimiento para el aislamiento de aescina de los frutos del castaño de Indias, caracterizado porque se extrae de frutos molidos del castaño de Indias en una mezcla de un alcohol alifático saturado con agua y agua saturada con alcohol alifático, y porque la fase orgánica obtenida es purificada con agua saturada con un alcohol alifático de la misma clase, así como porque de la fase orgánica así purificada se extrae aescina, después de un cambio de polaridad, con solución acuosa de bicarbonato alcalino, en el margen de 10 valor pH de 5,0 a 5,5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usar en el mismo un alcohol alifático de 4 ó 5 átomos de carbono, preferiblemente n-butanol.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 y 2, caracterizado por efectuar el cambio de la polaridad de la fase orgánica, añadiendo un ester alifático de 4 a 6 átomos de carbono, preferiblemente etilacetato.

20 4.- "PROCEDIMIENTO PARA EL AISLAMIENTO DE AESCINA DE LOS FRUTOS DEL CASTAÑO DE INDIAS".

De conformidad en un todo en lo esencial y fines industriales a lo descrito en la precedente memoria descriptiva.

../..

Esta memoria consta de TRECE hojas escritas o
mecanografiadas por una sola cara a doble espacio.

Madrid, **3 ENE. 1978**

Por autorización de la interesada.

JOSE LOPEZ CORTES
P. P.

