



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 486556	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 3 DIC. 1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de Invención de 1974, en virtud de la solicitud de patente de invención de D. IGNACIO GOMEZ-ACEBO Y DUQUE DE ESTRADA, S.A.

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
966 423	4.12.78	Estados Unidos.
062 587	31-7-79	Estados Unidos.

CADUCADO

47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7H 17/04; A61K 31/70	

54 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento de preparación de nuevos poli (H-)sulfatos de rutina y sales de los mismos.

71 SOLICITANTE (S)
American Cyanamid Company.

CONSEJO DEL SOLICITANTE
Wayne, New Jersey. Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)
Vijay Gopalan Nair Seymour Bernstein.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. IGNACIO GOMEZ-ACEBO Y DUQUE DE ESTRADA.

La presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de nuevos poli(H-)sulfatos de rutina y sales de los mismos y su uso como inhibidores del sistema de complemento de animales de sangre caliente.

5 Algunos polisacáridos han sido registradas como que tienen actividad inhibidora de complemento, por ejemplo, harina, J. Infect. Dis., 44: 250-253 (1929); carra-
geenina, Immunology, 8: 291 (1965); y polisulfoester de pento-
10 sana, Chemical Abstracts, 75: 33179s (1971). Sin embargo, no se conoce ningún arte que de a conocer actividad anticomplementaria para las sales de poli(H-)sulfato de rutina de la presente invención.

La sal sódica de sulfato de rutina ("rutina soluble en agua") es comercialmente obtenible de E.
15 Merck, Darmstadt, Alemania Oeste, Catálogo no. 500014. Este material, que es útil como una forma inyectable de Vitamina P, tiene un análisis de dos o tres sulfatos por molécula (análisis de azufre, S = 5,45%). "Rutina soluble en agua" ha sido ensaya-
20 da con relación a actividad de complemento utilizando los ensayos aquí dados a conocer y se halla que carece de actividad inhibidora de complemento. La sulfatación de este material produce la poli(H-)sulfato de rutina de esta invención (análisis de azufre S = 16,5%), que es altamente activo como un agente
inhibidor de complemento.

25 La expresión "complemento" se refiere a un grupo complejo de proteínas en los fluidos del cuerpo que, trabajando juntos con los anticuerpos u otros factores, juegan un rol importante como mediadores de reacciones inmunes, alérgicas, inmunoquímicas y/o inmunopatológicas. Las reaccio-
30 nes en donde participa el complemento tienen lugar en el suero

sanguíneo u otros fluidos del cuerpo, y por lo tanto son consideradas como reacciones humorales.

Con relación a la sangre humana, están presentes más de once proteínas en el sistema de complemento. Estas proteínas de complemento son designadas por la letra C y por un número: C1, C2, C3 y así sucesivamente hasta C9. La proteína de complemento C1 es en realidad un conjunto de subunidades designadas C1g, C1r y C1s. Los números asignados a las proteínas de complemento reflejan la sucesión en que se vuelven activas, con la excepción de proteína de complemento C4, que reacciona luego de C1 y antes de C2. Las asignaciones numéricas para las proteínas en el sistema de complemento se hicieron antes de comprenderse totalmente la secuencia de reacción. Una descripción detallada del sistema de complemento y su rol en los procedimientos del cuerpo puede hallarse en, por ejemplo, Bull. World Health Org., 39, 935-938 (1968); Ann. Rev. Medicine 19, 1-24 (1968); The Johns Hopkins Med. J., 128, 57-74 (1971); Harvey Lectures, 66, 75-104 (1972); The New England Journal of Medicine, 287, 452-454; 489-495; 545-549; 592-596; 642-646 (1972); Scientific American, 229, (no. 5), 54-66 (1973); Federation Proceedings, 32, 134-137 (1973); Medical World News, Octubre 11, 1974, páginas 53-66; J. Allergy Clin. Immunol., 53, 298-302 (1974); Cold Spring Harbor Conf. Cell Proliferation 2/Proteases Biol. Control/229-241 (1975); Ann. Review of Biochemistry, 44, 967 (1975); Complement in Clinical Medicine, Disease-a-Month, (1975); Complement, Scope, Diciembre 1975; Annals of Internal Medicine, 84, 580-593 (1976); "Complement: Mechanisms and Functions", Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. (1976); Essays Med. Biochem., 2, 1-35 (1976); Hospital Practice, 12, 33-43 (1977); Perturbation of Complement in

Disease, Chap. 15 in Biological Amplification Systems in Immunology (Ed. Day and Good), Plenum, New York y London (1977).
Am. J. Clin. Pathology, 68, 647-659 (1977).

5 El sistema de complemento puede considerarse como que consiste en tres sub-sistemas: (1) una unidad de reconocimiento (C1g) que permite que se combine con moléculas de anticuerpo que han detectado un invasor extraño; (2) una unidad de activación (C1r, C1s, C2, C4, C3) que prepara un sitio en la membrana vecina; y (3) una unidad de ataque
10 (C5, C6, C7, C8 y C9) que crea un "horificio" en la membrana. La unidad de ataque de membrana es no específica; destruye invasores solamente porque es generada en su vecindad. De manera de reducir a mínimo el daño de las células del propio huésped, su actividad debe limitarse con el tiempo. Esta limitación se
15 logra parcialmente mediante el decaimiento espontáneo del complemento activado y parcialmente por interferencia por inhibidores y enzimas destructoras. El control de complemento, sin embargo, no es perfecto, y hay veces cuando se hace daño a las células del huésped. La inmunidad es, por lo tanto, una espada
20 de doble filo.

La activación del sistema de complemento también acelera la coagulación de la sangre. Esta acción se efectúa por medio de la liberación medida por complemento de un factor de coagulación a partir de plaquetas. Los fragmentos y complejos de complemento biológicamente activos pueden
25 volverse involucrados en reacciones que dañan las células del huésped, y estas reacciones patógenas pueden resultar en el desarrollo de endovenales inmune-complejas. Por ejemplo, en ciertas formas de nefritis, el complemento daña la membrana basal del riñón, resultando en el escape de proteína desde la
30.

sangre hacia la orina. La enfermedad lupus eritematoso deseminado pertenece a esta categoría; sus síntomas incluyen nefritis, lesiones viscerales y erupciones en la piel. El tratamiento de difteria o tétano con la inyección de grandes cantidades de antitoxina a veces resulta en dolencia de suero, una enfermedad inmuno-compleja. Artritis reumatoide también involucra complejos inmunes. Como lupus eritematoso deseminado, es una enfermedad autoinmune en donde los síntomas de la enfermedad son provocados por efectos patológicos del sistema inmune en los tejidos del huésped. En resumen, el sistema de complemento ha demostrado estar involucrado con inflamación, coagulación, fibrinólisis, reacciones de anticuerpo de un antígeno y otros procesos metabólicos.

En presencia de complejo de anticuerpo de un antígeno las proteínas de complemento están involucradas en una serie de reacciones que pueden llevar a un daño irreversible de membrana si ocurren en la vecindad de membranas biológicas. Así, si bien el complemento constituye una parte del mecanismo de defensa del cuerpo contra infecciones también resulta en inflamaciones y daño al tejido en los procesos inmunopatológicos. La naturaleza de algunas de las proteínas de complemento, sugerencias con relación al modo de llegar el complemento a membranas biológicas y la manera en que el complemento efectúa daño a membranas se describen en Annual Review in Biochemistry, 38, 389 (1969); Journal of Immunology, 119, 1-8, 1195, 1358-1364, 1482 (1977).

Se ha dado a conocer una variedad de sustancias que inhiben el sistema de complemento, es decir, como inhibidores de complemento. Por ejemplo, los compuestos de sal tetrasódica de 3,3'-ureilénbis [ácido 6-(2-amino-8-

hidroxi-6-sulfo-1-naftilazo)bencenosulfónico], (rosado rápido de clorazol), heparina y un dextrano sulfatado han sido registrados como que tienen un efecto anticomplementario, British Journal of Experimental Pathology, 33, 327-338 (1952). Patente alemana no. 2.254.893 o Patente sudafricana no. 727.923 dan a conocer ciertas 1-(difenilmetil)-4-(3-fenilalil)piperazinas útiles como inhibidores de complemento. Otros compuestos químicos que tienen actividad inhibidora de complemento se dan a conocer en, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 12, 415-419; 902-905; 1049-1052; 1053-1056 (1969); Canadian Journal of Biochemistry, 47, 547-552 (1969); The Journal of Immunology, 104, 279-288 (1970); The Journal of Immunology, 106, 241-245 (1971); The Journal Immunology, 111, 1061-1066 (1973); Biochim. Biophys. Acta, 317, 539-548 (1973); Life Sciences, 13, 351-362 (1973); Journal of Immunology, 113, 584 (1974); Immunology, 26, 819-829 (1974); Journal of Medicinal Chemistry, 17, 1160-1167 (1974); Biochim. Biophys. Res. Comm., 67, 225-263 (1975); Ann. N.Y. Acad. Sci., 256, 441-450 (1975); Journal of Medicinal Chemistry, 19, 634-639, 1079 (1976); Journal of Immunology, 118, 466 (1977); Arch. Int. Pharmacodyn., 226, 281-285 (1977); Biochem. Pharmacol. 26, 325-329 (1977); Journal Pharm. Sci., 66, 1367-1377 (1977); Chem. Pharm. Bull., 25, 1202-1208 (1977); Biochim. Biophys. Acta, 484, 417-422 (1977) y Journal Clin. Microbiology, 5, 278-284 (1977).

Se ha registrado que los conocidos inhibidores de complemento ácido epsilon-aminocaproico y ácido tranexámico han sido utilizados con éxito en el tratamiento de edema angioneurótica hereditaria, un estado enfero que resulta de la deficiencia hereditada o carencia de función del inhibidor de suero del primer componente activado de complemento

(inhibidor C1), The New England Journal of Medicine, 286, 808-812 (1972), 287, 452-454 (1972); Ann. Intern. Med., 84, 580-593 (1976); J. Allergy and Clin. Immunology, 60, 38-40 (1977).

5

Las publicaciones relacionadas con el uso biológico de compuestos de suramini para el propósito de inhibir el sistema de complemento, incluyendo humanos, según se determina por ensayo in vivo y in vitro del suero sanguíneo de animales de sangre caliente son:

10

B. Stuber y K. Lang., Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 154, 41-49 (1930) [C.A. 25, 3067 (1931)]

F. Klopstock, Zeitschrift Für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, 75, 348-354 (1932).

H.J. Schmid, Schweiz. Med. Woch., 96, 1267-1269 (1966).

15

K. Lauenstein, Bayer-Symposium I, 25-30 (1969).

J.S.C. Fong y R.A. Good, Clin. Exp. Immunol., 10, 127-138 (1972)

V. Eisen y C. Loveday, Br. J. Pharmac., 49, 678-687 (1973).

20

D. Brackertz and F. Kueppers, Allergol. Et Iet Immunopath., 11, 163-168 (1974).

E. Raeppe, H-U. Hill and M. Loos, Immunochemistry, 13 (3), 251-255 (1976).

25

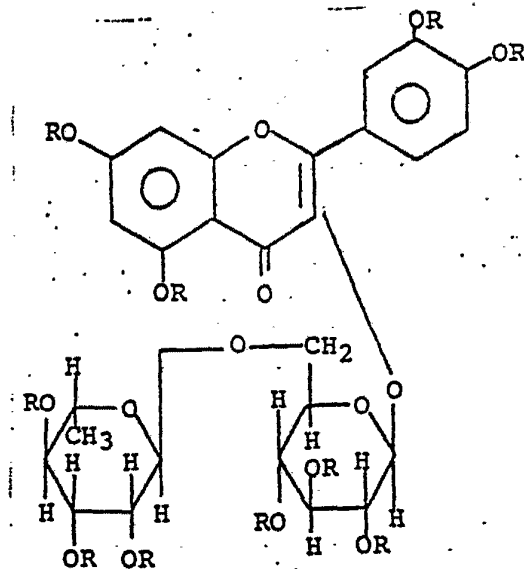
Tambien se ha registrado que la droga pentosana-polisulfoéster tiene una actividad anticomplementaria en el suero humano, tanto in vitro como in vivo, según se juzga por la reducción en la actividad de complemento hemolítica total; Pathologie Biologie, 25, 33-36, 25 (2), 105-108, 25 (3), 179-184 (1977).

30

Ahora se ha descubierto que sales de poli(H-)sulfato de rutina interaccionan con la secuencia

de reacción de complemento, inhibiendo de este modo la actividad de complemento en los fluidos del cuerpo.

Esta invención se refiere particularmente a la preparación de todas las sales farmacéuticamente aceptables de poli(H-)sulfato de rutina que tienen actividad inhibidora de complemento de la fórmula general:



en donde cada R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y $-SO_3A$; en donde A catión de sal farmacéuticamente aceptable; con la condición de que por lo menos seis de los grupos R son $-SO_3A$.

Esta invención también se refiere a un método para inhibir el sistema de complemento en un fluido del cuerpo, tal como suero sanguíneo, que comprende someter complemento de fluido del cuerpo a la acción de una cantidad efectiva inhibidora de complemento de una sal de poli(H-)sulfato de rutina. El aspecto de uso de esta invención se refiere además a un método para inhibir el sistema de complemento en un animal de sangre caliente que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva inhibidora de complemento de una

sal de poli(H-)-sulfato de rutina. El fluido del cuerpo puede incluir sangre, plasma, suero, fluido sinovial, fluido cerebroespinal, o acumulaciones patológicas de fluido tales como efusión pleural, etc.

5

10

15

20

25

30

Las sales de poli(H-)sulfato de rutina de la presente invención hallan utilidad como inhibidores de complemento en fluidos de cuerpo y como tales pueden utilizarse para aliviar o prevenir aquellas reacciones patológicas que requieren la función de complemento y en el tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente que tienen enfermedades inmonológicas tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistemático, ciertas clases de glomerulnifritis, ciertas clases de anemia hemolítica auto-alérgica, ciertas clases de desórdenes de plaquetas y ciertas clases de vasculitis. Las sales de poli(H-)sulfato de rutina también pueden utilizarse en el tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente que tienen enfermedades no-inmunológicas tales como hemoglobinurea nocturna paroxística, edema angioneurótica hereditaria (tal como sodio de suramin, etc.) y estados inflamatorios inducidos por la acción de enzimas bacterianas o lisosomales en los componentes apropiados de complemento tales como por ejemplo, inflamación después de oclusión coronaria. También pueden ser útiles en el tratamiento de rechazo de transplantes y como cultivo sanguíneo y medios de transporte.

Las sales de poli(H-)sulfato de rutina pueden prepararse por medio de la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, como se describen en Chemical Reviews, 62: 549-589 (1962); y Patentes estadounidenses nos. 3.271.388; 2.923.704; 2.686.779 y 2.697.093; o como se describen seguidamente aquí. Se comprenderá que las presentes

sales de sulfato se solvatan en diversos grados con agua y etanol.

Procedimiento de sulfatación:

5 Una mezcla de rutina y complejo de trialquilamina-trióxido de azufre en dimetilformanida seca se calienta en la gama de 50°-90°C por un periodo de 20-24 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente y se vierte en etanol absoluto con agitación. El solvente se decanta y el producto separado que se purifica adicionalmente lavando con etanol absoluto seguido por éter anhidro. Luego se seca en vacío.

10

Sales de Metales Alcalinos o Alcalino Terreos.

La sal de trialquilamonio, de poli (H-sulfato) de rutina se disuelve en agua y se hace reaccionar con solución acuosa al 30% de acetato de sodio o acetato de calcio. La adición de alcohol etílico absoluto se utiliza para asegurar una precipitación completa del producto que se purifica adicionalmente con etanol absoluto. Se repite la etapa de precipitación y una purificación con etanol absoluto y éter dietílico anhidro proporciona el producto deseado que se deseca.

15

20

Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación y formulación de sales de sulfato representativas de esta invención.

EJEMPLO 1

25 Sal de trimetilamina de poli(H-)sulfato de rutina.

Una porción de 3, 34 g de complejo de trimetilamina-trióxido de azufre se agita en dimetilformamida caliente para proporcionar una solución clara. Se agrega una porción de 1,22 g. de rutina y la agitación se continúa a 65°-70°C durante 20 horas. La solución se enfría a temperatura

30

ambiente y se vierte en etanol absoluto con agitación. La goma amarilla pálida que se separa se recoge por decantación, se tritura repetidamente con etanol absoluto luego con éter y se seca en vacío, proporcionando el producto deseado como 3,5 g. de una goma castaño pálido solvatada, (análisis: Hallado, S = 13,1%). En otra preparación, el producto analizado tiene S = 13,5%.

EJEMPLO 2.

Sal sódica de poli(H-)sulfato de rutina.

Una porción de 3,0 g. de sal de trimetilamina de poli (H-)sulfato de rutina se disuelve en agua. Se agrega una porción de 10 ml de solución de acetato de sodio acuoso al 30% con agitación y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agrega una porción de 100 ml de etanol absoluto y el semi-sólido amarillo resultante se separa por decantación. Trituración con etanol absoluto provee un sólido granular amarillo que se recoge por filtración, se lava con etanol absoluto, luego con éter y se seca, proporcionando el producto deseado como 1,8 g. de un polvo amarillo brillante solvatado (análisis: Hallado, S = 15,3%). En otra preparación el producto analizado tiene S = 16,8%.

EJEMPLO 3

Sal de trimetilamina de poli(H-)sulfato de rutina preparada a partir de la comercialmente obtenible "Rutina soluble en agua".

Una porción de 3,34 g. de complejo de trimetilamina-trióxido de azufre se disuelve en 20 ml. de dimetilformanida calentando la mezcla a 65°70°C. Se agrega una porción de 1,22 g. de "Rutina soluble en agua" (E. Merck, Darmstadt, Alemania Oeste) y la mezcla se agita a 65°C durante 24 horas. La solución amarilla pálida clara se enfría a tempe-

ratura ambiente y se agrega con agitación 125 ml. de etanol absoluto. La goma castaño pálido resultante se separa por decantación, se tritura con etanol absoluto y se seca en vacío, proporcionando 3,1 g. del producto deseado como goma castaño pálido solvatada (análisis: Hallado, S = 13,9%).

EJEMPLO 4

Sal sódica de poli(H-)sulfato de rutina (fuente original "Rutina soluble en agua" comercial).

Una porción de 2,9 g. de sal de trimetilamina de poli(H-)sulfato preparada en el ejemplo 3, se disuelve en 5 ml de agua y se agrega 10 ml. de solución de acetato de sodio acuosa al 30%. La mezcla se filtra, se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se agrega con agitación 125 ml de etanol absoluto. El semi-sólido resultante se recoge y se tritura con etanol. El sólido resultante se recoge por filtración, se lava repetidamente con etanol, luego con éter y se seca en vacío, proporcionando 2,0 g. del producto deseado como un polvo amarillo brillante solvatado (análisis: Hallado, S= 16,5%).

EJEMPLO 5

Preparación de tableta comprimida.

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta.</u>
Compuesto activo	0,5-500
Fosfato de calcio fibásico F.N.	cs
Almidón FEU	40
Almidón modificado	10
Estearato de magnesio FEU	1-5

EJEMPLO 6

Preparación de tableta comprimida - Acción sostenida.

5

10

15

20

25

30

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta.</u>
	Compuesto activo como laca de aluminio* micronizado	0,5-500 (como equivalente de ácido).
	Fosfato de calcio fibásico F.N.	cs
5	Acido algínico	20
	Almidón FEU	35
	Extracto de magnesio FEU	1-10

*Inhibidor de complemento más sulfato de aluminio proporciona inhibidor de complemento y aluminio. El contenido de inhibidor de complemento en laca de aluminio varía de 5 a 30%.

EJEMPLO 7

Preparación de cápsula de capa dura.

	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula.</u>
	Compuesto activo	0,5-500
15	Lactosa, secada por rociado	cs
	Estearato de magnesio	1-10

EJEMPLO 8

Preparación de líquido Oral (Jarabe).

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V.</u>
20	Compuesto activo	0,05-5
	Azúcar líquido	75,0
	Metil paraben FEU	0,18
	Propil paraben FEU	0,02
	Agente saborizante	cs
25	Agua purificada cs ad	100,0

EJEMPLO 9

Preparación de líquido oral (tónico).

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V</u>
	Compuesto activo	0,05-5
30	Alcohol FEU	12,5

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V</u>
	Glicerina FEU	45,0
	Jarabe FEU	20,0
	Agente saborizante	cs
5	Agua purificada	100,0
	<u>EJEMPLO 10</u>	
	<u>Preparación de suspensión oral (Jarabe).</u>	
	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V</u>
10	Compuesto activo como laca de aluminio, micronizado.	0,05-5 (equivalente de ácido).
	Polisorbato 80 FEU	0,1
	Silicato de aluminio y magnesio, coloidal.	0,3
	Agente saborizante	cs
	Metil parabeno FEU	0,18
15	Propil parabeno FEU	0,02
	Azúcar líquido	75,0
	Agua purificada cs ad	100,0
	<u>EJEMPLO 11</u>	
	<u>Preparación de solución inyectable.</u>	
20	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V</u>
	Compuesto activo	0,05-5
	Alcohol bencílico F.N	0,9
	Agua de inyección	100,0
	<u>EJEMPLO 12</u>	
25	<u>Preparación de aceite inyectable.</u>	
	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V</u>
	Compuesto activo	0,05-5
	Alcohol bencílico	1,5
	Aceite de sésamo cs ad	100,0
30		

EJEMPLO 13.

Preparación de producto intra-articular.

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V</u>
	Compuesto activo	2-20 mg
5	NaCl (solución salina fisiológica)	0,9%
	Alcohol bencílico	0,9%
	Carboximetilcelulosa de sodio	1-5%
	pH regulado a 5,0-7,5	
	Agua para inyección cs ad	100%

10 EJEMPLO 14

Preparación de suspensión Depo Inyectable.

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/V</u>
	Compuesto activo	0,05-5 (equivalente de ácido)
15	Polisobato 80 FEU	0,2
	Poliétilen Glicol 4000 FEU	3,0
	Cloruro de sodio FEU	0,8

EJEMPLO 15

Preparación de Pasta Dental

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
20	Compuesto activo	0,05-5
	Oxido de cinc	15
	Poliétilen Glicol 4000 FEU	50
	Agua destilada cs	100

25 EJEMPLO 16

Preparación de unguento dental.

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
	Compuesto activo	0,05-5
	Petrolato, blanco FEU cs	100

30

EJEMPLO 17

Preparación de crema dental.

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
	Compuesto activo	0,05-5
5	Aceite mineral	50
	Cera de abejas	15
	Monoestearato de sorbitan	2
	Monoestearato de polioxietilen 20 sorbitan	3
10	Metil paraben FEU	0,18
	Propil paraben FEU	0,02
	Agua destilada cs	100

EJEMPLO 18

Preparación de crema tónica.

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
15	Compuesto activo	0,05-5
	Lauril sulfato de sodio	1
	Propilen Glicol	12
	Alcohol estearílico	25
20	Petrolato, blanco FEU	25
	Metil Paraben FEU	0,18
	Propil paraben FEU	0,02
	Agua purificada cs	100

EJEMPLO 19

25 Preparación de Ungüento tónico.

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
	Compuesto activo	0,05-5
	Colesterol	3
	Alcohol estearílico	3
30	Cera blanca	8

<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
Petrolato, blanco FEU cs	100

EJEMPLO 20

Preparación de loción rociadora (no-aerosol).

5	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
	Compuesto activo	0,05-5
	Isopropil miristato	20
	Alcohol (desnaturalizado) cs	100

EJEMPLO 21

10 Preparación de tableta bucal.

	<u>Ingrediente</u>	<u>% P/P</u>
	Ingrediente activo	0,00325
	6 x azúcar	0,29060
	Acacia	0,01453
15	Almidón soluble	0,01453
	Colorante F.D. & C. amarillo no. 6	0,00049
	Estearato de magnesio	<u>0,00160</u>
		0,32500

20 La tableta final tendrá un peso de aproximadamente 325 mg y puede comprimirse en tabletas bucales de cara plana o cualquier otra forma conveniente de implemento para administración bucal.

EJEMPLO 22

Preparación de pastilla.

25	<u>Ingrediente</u>	<u>g/pastilla.</u>
	Ingrediente activo	0,0140
	Azúcar Kompact (Sucrest Co.)	0,7138
	6 x azúcar	0,4802
	Sorbitol (cristalino FEU)	0,1038
30	Saborizante	0,0840

<u>Ingrediente</u>	<u>g/pastilla.</u>
Estearato de magnesio	0,0021
Colorante	cs
Acido estearico	<u>0,0021</u>
5	1,4000

Los ingredientes se comprimen en implementos de pastilla de base plana de 16 milímetros. También pueden utilizarse otras formas.

10 Las sales de poli(H-)sulfato de rutina de la presente invención pueden administrarse internamente, por ejemplo, oral o, parenteralmente, por ejemplo, intra-articularmente, a un animal de sangre caliente, para inhibir el complemento en el fluido del cuerpo del animal, tal inhibición siendo útil en el alivio o prevención de aquellas reaccio-

15 nes que dependen de la función del complemento, tales como procesos inflamatorios y daño de membrana de células inducido por los complejos de antígeno-anticuerpo. Puede emplearse una gama de dosis dependiendo del modo de administración, el estado que se está tratando y el compuesto particular que se usa. Por

20 ejemplo, para uso intravenoso o subcutáneo puede utilizarse de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cada seis horas para sales más rápidamente excretadas. Para uso intra-articular para articulaciones grandes tales como la rodilla, puede utilizarse de aproximadamente 2 a aproximadamente

25 20 mg/articulación por semana con dosis proporcionalmente más pequeñas para articulaciones más pequeñas. La gama de dosificación debe regularse para proveer una respuesta terapéutica óptima en el animal de sangre caliente que se está tratando. En general, la cantidad de compuesto que se administra puede

30 variar a través de una amplia gama para proveer de aproximada-

mente 5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del animal por día. La dosificación diaria usual para un sujeto de 70 Kg. puede variar de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 3,5 g. Dosis de unidad del ácido o sal pueden contener de aproximadamente 0,5 mg. a aproximadamente 500 mg.

Si bien en general las sales sódicas de los ácidos de la invención son apropiadas para uso parenteral, también pueden prepararse otras sales, tales como aquellas de aminas primarias, por ejemplo, etilamina; aminas secundarias, por ejemplo, diaetilamina o dietanolamina; aminas terciarias, por ejemplo, piridina o trietilamina o 2-dimetilaminometil-dibenzofurano; diaminas alifáticas, por ejemplo, decametilendamina; y diaminas aromáticas, pueden prepararse. Algunas de estas son solubles en agua, otras son solubles en solución salina, y aún otras son insolubles y pueden utilizarse para propósitos de preparar suspensiones para inyección. Adicionalmente, además de la sal sódica, pueden emplearse aquellas de los metales alcalinos, tales como potasio y litio; de amoníaco; y de los metales alcalino térreos, tales como calcio o magnesio. Por lo tanto, será evidente que estas sales abarquen, en general, derivados de cationes formadores de sal.

Las sales de poli(H-)sulfato de rutina de la presente invención también pueden administrarse tópicamente en la forma de ungüentos, cremas, lociones y similares, apropiadas para el tratamiento de desórdenes dermatológicos que dependen del complemento.

Además, las sales de poli(H-)sulfato de rutina de la presente invención pueden administrarse en la forma de pastas dentales, ungüentos, tabletas bucales y otras composiciones apropiadas para aplicación periodontalmente

para el tratamiento de periodontitis y afecciones relacionadas en la cavidad oral.

En uso terapéutico, las sales de poli(H-)sulfato de rutina de esta invención pueden administrarse en la forma de composiciones farmacéuticas convencionales. Tales composiciones pueden formularse de manera de ser útiles para administración oral o parenteral. El ingrediente activo puede combinarse en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo tomar tal portador una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, es decir, oral o parenteral. Las sales de sulfato pueden utilizarse en composiciones tales como tabletas. Aquí, el ingrediente activo principal se mezcla con ingredientes convencionales formadores de tabletas tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, goma, o materiales similares como diluentes o portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las tabletas o píldoras de las nuevas composiciones pueden laminarse o combinarse de otra manera para proveer una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada o demorada o acción sucesiva predeterminada de la medicación encerrada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, este último estando en la forma de un envoltorio alrededor del primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa enterica que sirve para resistir la desintegración de estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea demorado en su liberación. Puede utilizarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entericos, incluyendo tales materiales un nú-

mero de ácidos poliméricos o mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, goma laca y alcohol cetílico, acetato de celulosa y similares. Un recubrimiento entérico particularmente ventajoso comprende un copolímero de estireno y ácido maleico junto con materiales conocidos que contribuyen a las propiedades entéricas del recubrimiento. La tableta o píldora puede colorearse mediante el uso de colorante no tóxico apropiado, de manera de proveer una apariencia agradable.

Las formas líquidas en que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración incluyen emulsiones de sabor apropiadas con aceites comestibles, tales como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní y similares, como así también tónicos y vehículos farmacéuticos generales. Pueden prepararse suspensiones o soluciones estériles para uso parenteral. También son deseables para uso por inyección preparaciones isotónicas que contienen preservadores apropiados.

La expresión forma de dosificación, según se describe aquí, se refiere a unidades físicamente descritas apropiadas para dosificación unitaria para sujetos de animales de sangre caliente, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de componente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente, protador o vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las nuevas formas de dosificación de esta invención son indicadas por las características del componente activo y el efecto terapéutico particular a ser logrado o las limitaciones inherentes en el arte de formular tal componente activo para uso terapéutico en animales de sangre caliente según se da a conocer en esta descripción. Ejemplos de formas de dosifi-

cación orales apropiadas de acuerdo con esta invención son tabletas, cápsulas, píldoras, envases en polvo, gránulos, obleas, sellos, cucharas de te, cuentagotas, ampollas, ampolletas, múltiples segregados o cualquiera de los precedentes u otras formas según se describe aquí.

La actividad inhibidora de complemento de las sales de poli(H)-sulfato de rutina de esta invención ha sido demostrada por uno o más de los ensayos seguidamente identificados: (I) Ensayo Código 026 (inhibidor C1) - Este ensayo mide la capacidad de C1 humano activado para destruir C2 humano en fase de fluido en presencia de C4 y diluciones apropiadas del compuesto de ensayo. El inhibidor activo protege C2 contra C1 y C4; (II) Ensayo Código 035 (inhibidor C3-C9) - Este ensayo determina la capacidad de los últimos componentes de complemento humano (C3 -V9) para lisar EAC 142 en presencia de diluciones apropiadas del compuesto de ensayo. Un inhibidor activo protege EAC 142 contra lisis por C3-C9 humano; (III) Ensayo Código 036 (inhibidor C-Desvío) - En este ensayo eritrocitos humanos hechos frágiles son lisados en suero autólogo por medio del trayecto de desvío activado por factor de veneno de cobra en presencia de diluciones apropiadas del compuesto de ensayo. La inhibición del trayecto de desvío resulta en el fracaso de la lisis; (IV) Ensayo de Vasculitis de Forssman- Aquí, la lesión bien conocida que depende de complemento, vasculitis de Forssman se produce en conejillos de la India por inyección intradermal de antisuero de conejo anti-Forssman. La lesión se mide en términos de diámetro, edema y hemorragia y el grado hasta el cual el índice combinado de estos es inhibido por inyección intraperitoneal previa del compuesto de ensayo a 200 mg/kg y luego se registra, a menos que se indique otra cosa;

(V) Ensayo de Shock Forssman - Se produce shock letal en conejillos de la India por inyección i.v. de antisuero anti-Forssman y el tiempo de mortandad término medio armónico de conejillo de la India tratado se compara con aquel de controles simultáneos;

5 (VI) Ensayo de Reducción del Nivel de Complemento - En este ensayo, los conejillos de la India precedentemente dosificados, u otros, son sangrados con relación al suero y el nivel de complemento se determina en suero no diluido mediante el método de tubo capilar de la patente estadounidense no. 3.876.376 y

10 se compara con conejillos de la India de control no dosificados; y (VII) Ensayo Cap. 50 - Aquí, cantidades apropiadas del compuesto de ensayo se agregan a un conjunto de suero de conejillos de la India in vitro, luego de lo cual se realiza el ensayo de tubo capilar con suero no diluido anteriormente mencionado.

15 Se registra la concentración del compuesto que inhibe 50%; (VIII) Ensayo Intraperitoneal de Conejillos de la India (GPIP) - Conejillos de la India que pesan aproximadamente 300 g. se dosifican intraperitonealmente (i.p.) con 200 mg/kg del compuesto de ensayo disuelto en solución salina y se regula a pH 7-8.

20 Muestras de sangre de aproximadamente 0,4 ml. se toman mediante punsación de cavidad orbital 30 minutos y una hora después de las inyecciones, se recogen directamente en tubos centrífugos; muestras de sangre de 5 ml. tomadas por decapitación dos horas después de la inyección se recogen directamente en recipientes

25 diSPO. Las muestras se dejaron coagular, se centrifugó, y los sueros resultantes se ensayaron con relación a la actividad de complemento utilizando el ensayo de complemento capilar. Se calculan las inhibiciones porcentuales por comparación con controles simultáneos. Los resultados aparecen en la Tabla I junto

30 con los resultados del Ensayo de Código 026, 035, 036, Cap. 50,

Inhibición porcentual y Shock Forssman. La Tabla I indica que las sales de sulfato principal de la invención posee significante actividad inhibidora de complemento in vitro e in vivo en animales de sangre caliente.

5

TABLA I

Actividades biológicas.

10

Compuesto	Actividad in vitro				Actividad in vivo (Conejillo de la India) Intraperitoneal. % Inhibición Tiempo (minutos)			Shock Forssman (minutos)
	026*	035*	036*	Cap 50*	30	60	120	
Rutina	N	N	N					
Rutina soluble en agua (E. Merck) (Análisis: S=5,45%)	N	N	N					
Sal de trimetilamina de poli(H-)sulfato de rutina (Análisis: S=13,1%)	+2**	N	N	>500				
Sal de sodio de poli(H-)sulfato de rutina. (Análisis: 15,3%)	+7	N	N	69	-79	-89	-89	17,2 (Control 3,3)

25

*Designación de código para ensayos empleados según se refiere aquí.

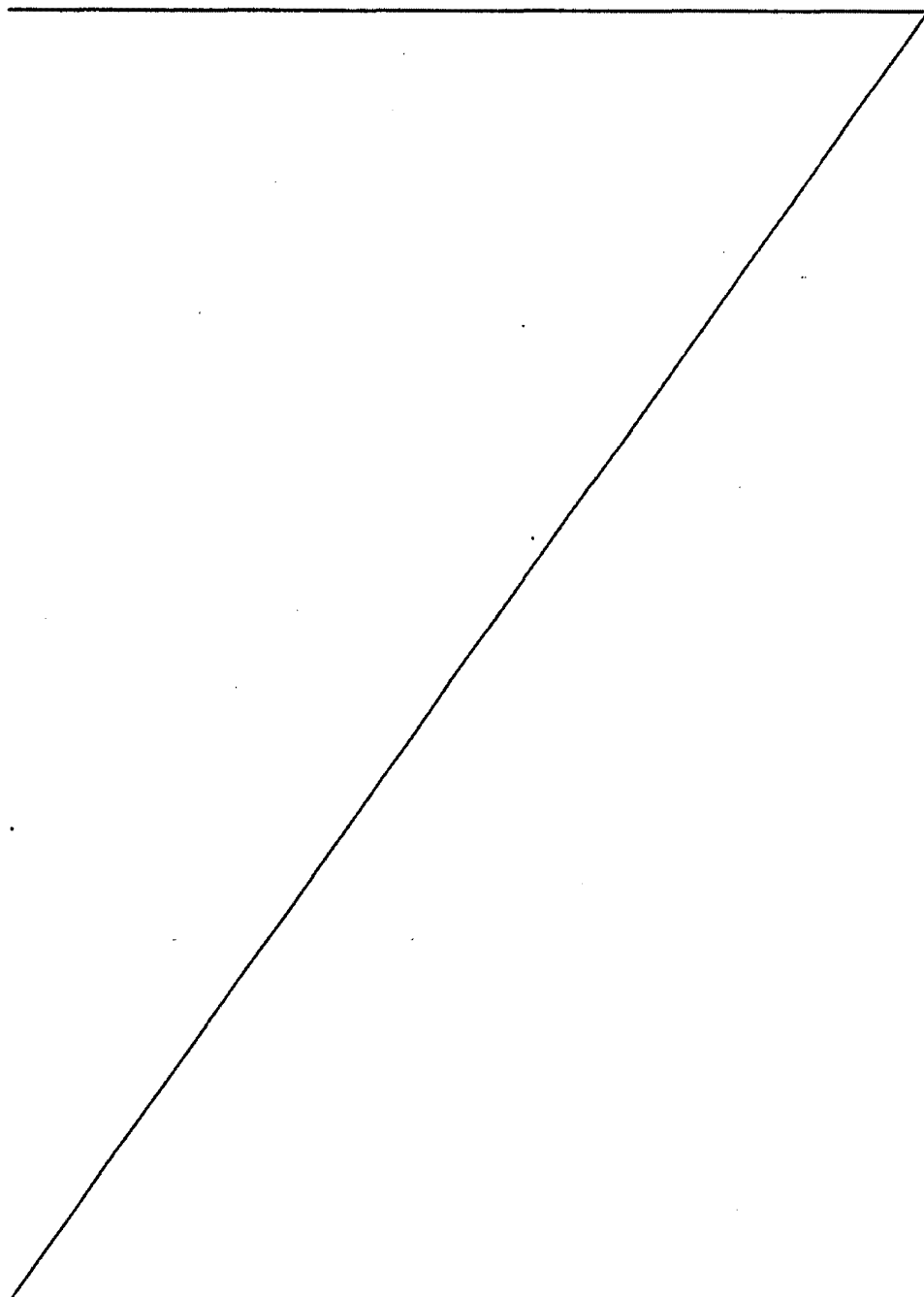
**Actividad en "cuells", un ensayo de dilución en serie. Un número "cuell" superior indica una mayor actividad. Las diluciones en serie son dobles.

30

N = Inactivo.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



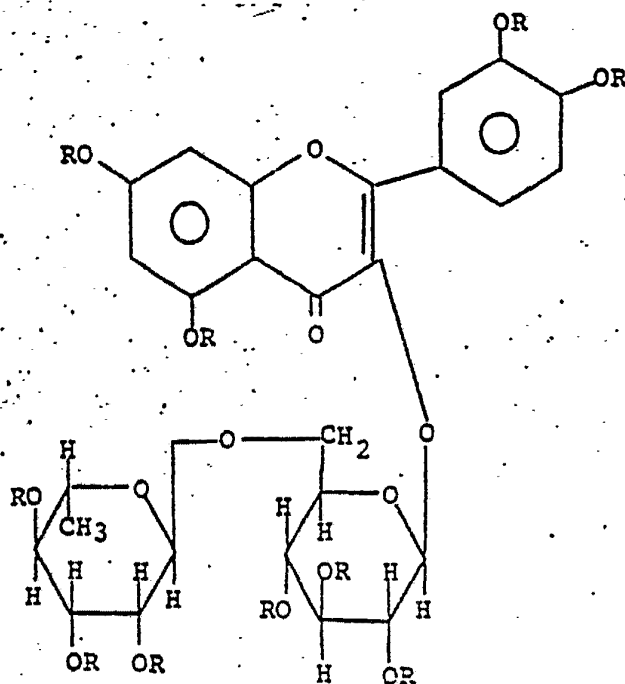
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos poli(H-)sulfatos de rutina y sales de los mismos de fórmula:

5

10

15



20

25

en donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y $-SO_3A$; en donde A es un catión de sal farmacéuticamente aceptable; con la condición de que por lo menos seis de los grupos R son $-SO_3A$; caracterizado porque comprende hacer reaccionar rutina en un solvente apropiado con un complejo de trialquilamina-trióxido de azufre a $50^{\circ}-90^{\circ}C$, aislar la sal de sulfato de trialquilamina, seguido por tratamiento con un acetato de metal alcalino en solución acuosa.

30

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho solvente apropiado es dimetilformamida; dicho complejo de trialquilamina-trióxido de azufre es trióxido de trimetilamina azufre; y dicho acetato de

metal alcalino es acetato de sodio.

3.- Procedimiento de preparación de nuevos poli(H-)sulfatos de rutina y sales de los mismos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5

Esta memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 DIC. 1978

American Cyanamid Company.

IGNACIO GOMEZ-ACERO
P. P. Firmado A. Hernández Cortés

