



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2008 00495**

(22) Data de depozit: **26.06.2008**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.02.2011** BOPI nr. **2/2011**

(41) Data publicării cererii:
30.10.2008 BOPI nr. **10/2008**

(73) Titular:
• **DEACONESCU ION, CALEA VITAN,
NR. 223, BL. 3, SC. 2, ET. 5, AP. 78,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **DEACONESCU ION, CALEA VITAN,
NR. 223, BL. 3, SC. 2, ET. 5, AP. 78,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 120689 B1; RO 113805 B

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI DERIVAT DE
TRIGLICERIDE PENTRU TRATAMENTUL ULCERULUI
GASTRIC, GASTRITEI CRONICE ȘI AL ULCERULUI
DUODENAL**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un medicament pentru tratamentul ulcerului gastric, al gastritei cronice și al ulcerului duodenal, și la un procedeu de obținere a acestuia. Medicamentul conform invenției este constituit din 1-oleil-[10-(1-clor-2-hidroxi-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerină drept ingredient activ, în asociere cu

p-hidroxibenzoat de *n*-propil (nipasol) și *p*-hidroxibenzoat de metil (nipagin), și se prezintă sub formă de capsulă gelatinoasă.

Revendicări: 2

Examinator: biochimist EREMIA LAURA



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat, la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de acordare a acesteia

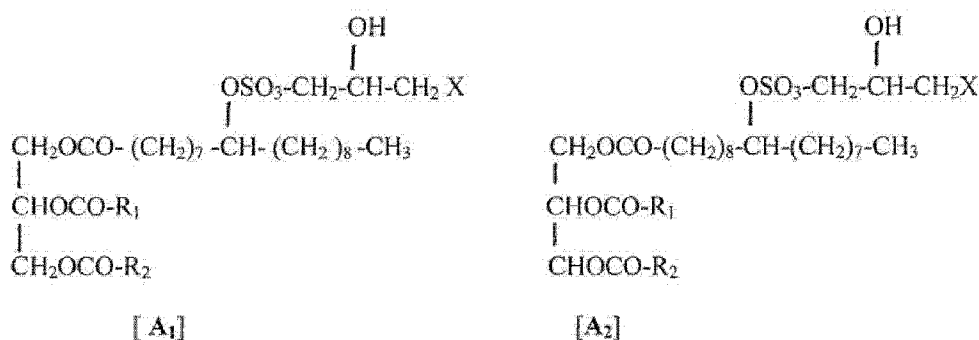
RO 123188 B1

1 Inventția se referă la un procedeu de obținere a unui derivat de trigliceridă, și anume
2 1-oleil-[10-(1-cloro2-hidroxi-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerină, și la o capsulă
3 gelatinoasă cu acest derivat, pentru tratamentul ulcerului gastric, al gastritei cronice și al
4 ulcerului duodenal.

5 **RO 120689** se referă la o compoziție stabilă de microgranule de omeprazol gastro-
6 protejate și la procedeul de obținere a acesteia. Microgranulele de omeprazol sunt constituite
7 dintr-un miez neutru, constituit din zahăr și amidon, un strat activ conținând omerazol și
8 manitol, la un raport în greutate 0,9...1,2, un strat de protecție complementar conținând
9 manitol și un strat extern de protecție gastrică conținând ftalat de dihidroxipropilmetil
10 celuloză, stratul activ conținând ca liant polivinilpirolidonă. Procedeul constă în aceea că se
11 pulverizează un amestec diluat, uscat, conținând manitol și omerazol, cu ajutorul unei soluții
12 de polivinilpirolidonă 20% în etanol, pentru obținerea microgranulelor active.

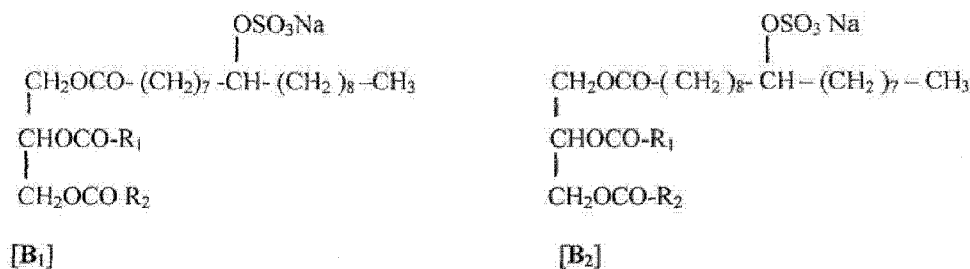
13 De asemenea, **RO 113805** se referă la un medicament pentru tratamentul ulcerului
14 gastroduodenal și al gastritei cronice, constituit din 0,05...1 părți carbonat de calciu, 0,05...1
15 părți oxid de magneziu sau carbonat de magneziu, 0,1...2 părți bismut subnitric sau bismut
16 subgalic, 0,01...1 părți alantoină, un antibiotic ales dintre 0,2...2 părți amoxicilină, 0,2...5 părți
17 spiramicină, 0,1...3 părți ciprofloxacina, 0,1...2 părți ofloxacina, 0,2...2 părți claritromicină,
18 precum și 0,2...2 părți metronidazol sau tinidazol, amestec din câte 0,0001...0,001 părți din
19 remediile homeopate *Ornithogallum*, *Nux vomica*, *Muriaticum acidum* sau un amestec din
20 câte 0,0001...0,001 părți din remediile homeopate *Anacardium*, *Sulfuricum acidum*, *Argentum*
21 *nitricum*, *Kalium bichromicum*, *Mezereum* și excipienți acceptabili farmaceutic pentru condi-
22 ționare sub formă de capsule comprimate, părțile fiind exprimate în greutate. Medicamentul
23 menționat poate fi superior antiacidelor prin faptul că introduce în preparat remedii
24 homeopate și alantoină, care este un derivat de hidantoină cu inel imidazolic. Alantoina are
25 proprietăți cicatrizante. Remediile homeopate potențează efectul cicatrizant al alantoinii.

26 În lucrarea *Îndrumar de lucrări practice la cursul de substanțe tensioactive*, prof. dr.
27 ing. Angela Lupu, dr. ing. Petre Chipurici, ing. Mihaela Gheorghită Făinar, București
28 Facultatea de Chimie Industrială, Universitatea Politehnică, 1999, pp. 13-15, prezintă
29 derivatul de trigliceridă cu formula generală de mai jos:



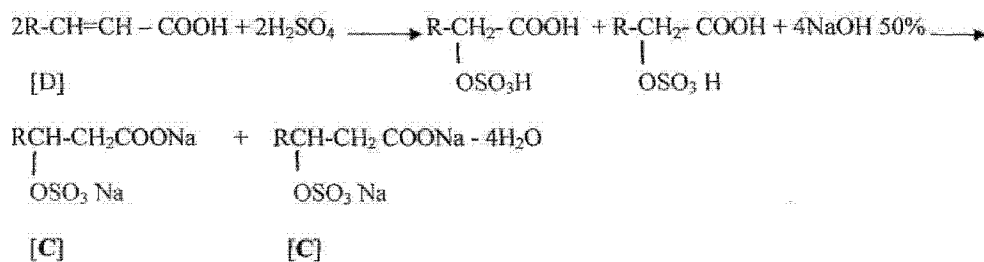
30 unde A_1 și A_2 sunt compuși izomeri, iar R_1 și R_2 pot fi radicali ai unor acizi grași saturați
31 diferiți, cum ar fi: stearic [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-COOH}$]; palmitic [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CHOOH}$] sau radicali ai
32 unor acizi grași nesaturați, cum ar fi acidul oleic [$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-COOH}$], iar X
33 = halogen (Cl; I). Aceeași lucrare prezintă un compus asemănător derivatului cu formulele
34 A_1 și A_2 , care face parte din categoria substanțelor tensioactive anionice și care are formula

generală de mai jos:



unde B₁ și B₂ sunt compuși izomeri. Acești compuși sunt denumiți tehnic sulfatați. Sulfatații sunt esteri organici ai acidului sulfuric, ca de exemplu uleiul roșu turcesc, obținut inițial din uleiul de măsline și ricin sulfatat. Această clasă este numeroasă, datorită diversității materiilor prime de la care se pornește fabricarea. Aceste substanțe se obțin printr-o reacție de sulfatare a unei trigliceride naturale, cu acid sulfuric concentrat, urmată de o reacție cu hidroxid de sodiu 50%, unde R₁ și R₂ sunt radicali diferiți sau aceiași, ai unor acizi grași saturați sau nesaturați.

Aceeași lucrare de laborator citează o altă substanță tensioactivă anionică [C], obținută din acizi grași nesaturați [D], printr-o reacție de sulfatare cu acid sulfuric concentrat, urmată de o hidroliză alcalină cu hidroxid de sodiu 50% conform schemei de mai jos:



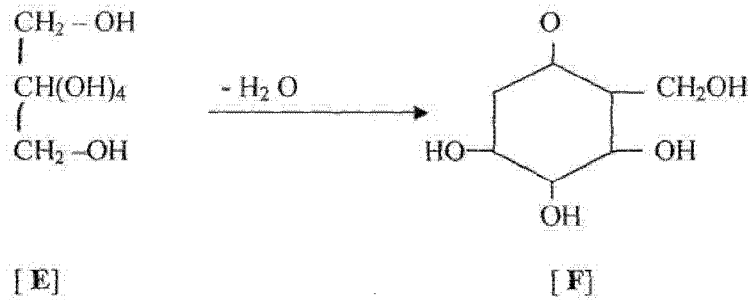
unde R reprezintă radicali ai unor acizi grași, cu aceeași semnificație ca și în formulele B₁ și B₂. Aceste substanțe prezintă dezavantajul că disociază în mediu apos, nu au proprietăți terapeutice, prin urmare nu pot fi utilizate în medicină. Invenția de față folosește aceste substanțe ca punct de plecare pentru obținerea de noi substanțe tensioactive cu proprietăți terapeutice, lipsite de toxicitate, compatibile cu organismul uman.

Din lucrarea, *Substanțe farmaceutice auxiliare*, Timișoarea, Editura Facla, 1988, p. 217, autori Ioan Grecu, Valeriu Popovici, sunt cunoscuți și emulgatori amfoteri (neionogeni), substanțe bipolare neutre, care nu disociază în ioni în mediu apos și sunt stabile în mediu acid și mediu bazic. Partea hidrofilă a emulgatorului amfoter este reprezentată prin grupări hidroxil libere, iar partea lipofilă este reprezentată de grupări lipofile. Natura, orientarea și numărul grupărilor hidroxil și lipofile sunt exprimate de balanța hidrofil-lipofilă (HLB), care reprezintă o valoare numerică (1-40) a raportului stoichiometric dintre porțiunile lipofilă și hidrofilă ale moleculei respective. HLB reflectă o serie de caractere: solubilitate în apă sau ulei, constantă dielectrică și tensiune interfacială. Din această categorie fac parte esterii acizilor grași cu polialcoolii (glicerina, etilenglicol sau polietilenglicoli) sau cu sorbitan.

Esterii acizilor grași cu polialcoolii se obțin prin esterificarea parțială a grupelor hidroxil, de exemplu monostearat de glicol (Tegin, Tegin M, Tegin 515) sau monostearat de propilenglicol (Tegin P). Produsele comerciale sunt amestecuri de săpunuri, laurilsulfat de sodiu sau alți emulgatori, constituind așa-numitele ceruri autoemulsionate cu componentă emulgatoare, anionică, cationică sau neionică.

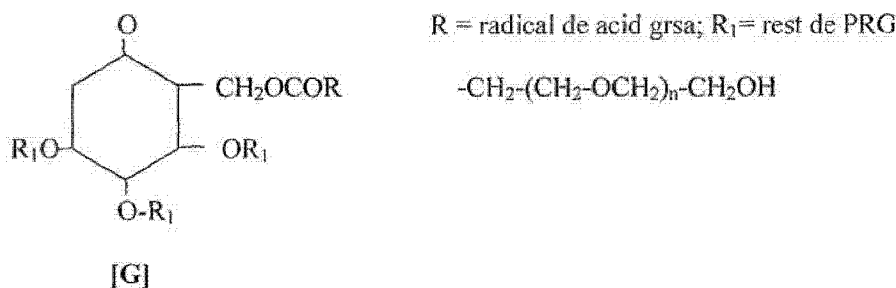
RO 123188 B1

1 Esterii acizilor grași cu sorbitan se realizează prin esterificarea parțială a anhidridei
sorbitolului cu acizi grași. Sorbitolul [E], prin pierderea unei molecule de apă și ciclizare, dă
3 anhidridă internă, respectiv, sorbitant [F], conform schemei de mai jos:



13 Eteri ai spanului cu polietilenglicoli se obțin prin eterificarea grupelor hidroxilice
reziduale ale spanurilor cu polietilenglicolul. Denumirea compușilor obținuți este Tween sau
15 Polisorbat Crillet și au formula generală [G], unde: R = radical de acid gras; R₁ = rest de
polietilenglicol: -CH₂-(CH₂-OCH₂)_n-CH₂OH. Cele mai utilizate sunt produsele din seria 80.
17 Tween 80 - are un rest oleic și 20 resturi etilenglicol-monooleat de sorbitan polihidroxilat.
Tween 81 are un rest oleic și circa 5 resturi de etilenglicol. Tween 85 are trei resturi oleice.
19 Polisorbații sunt emulgatori de tip U/A (faza continuă este apa, faza discontinuă este uleiul)
și prin asociere cu un emulgator secundar (span), în proporții dependente de valoarea HLB
21 cerută de formulă, dau rezultate practice bune. Acești emulgatori tensioactivi reprezintă o
clasă importantă de substanțe farmaceutice auxiliare, incluse frecvent în formulele
23 farmaceutice (orale, topice sau parenterale), soluții, emulsii, suspensii, comprimate,
unguente, supozitoare cu roluri diferite de: detergenți, emulsionanți, agenți de suspensie,
25 umectanți, lubrifianți, solubilizanți, antispumanți. Sunt cunoscute mai multe rețete ce
încorporează în formulă emulgatori, astfel este prezentată următoarea rețetă: "unguent
27 emulgator", preparat din: *alcoholum cetylstearylicum* (emulgator), *paraffinum liquidum*,
vaselinum album. Publicația *Farmacologie*, Editura Universul, București, 2004, autori
29 Michaela Constandinidi, Laurenția Pănoiu, Zoe Marinescu, citează o vastă gamă de
medicamente în a căror formulă de preparare sunt incluse substanțe tensioactive pentru a
31 reduce tensiunea interfacială și pentru a favoriza absorbția substanței active în organism. Sunt
cunoscute în terapeutică mai multe medicamente care tratează ulcerul digestiv și gastrita
33 cronică. Medicamentele antiulceroase acționează patogen, combătând agresiunea
clohidropeptică sau favorizând apărarea mucoasei gastroduodenale. Stomacul secretă o
35 cantitate mare de acid clorhidric la un pH în jur de 1, corespunzător unei concentrații de ioni
de hidrogen mult superioară celei din mediul intern.

37 Valorile obișnuite ale debitului secreției bazale sunt de 40-300 ml a 70-100 mEq sau
mmol/l (pH aproximativ 1-1,5), respectiv, 3 mEq H⁺/oră. Sunt cunoscute în terapeutică mai
39 multe medicamente care tratează ulcerul digestiv și gastrita cronică.



RO 123188 B1

Se folosesc: antiacide clasice (carbonat de calciu, oxid și carbonat de magneziu, hidroxid și fosfat de aluminiu, bicarbonat de sodiu, trisilicat de magneziu). Antiacidele liniștesc durerea ulceroasă, dar în condițiile tratamentului, cantitatea de acid care trebuie neutralizată este crescută datorită abolirii procesului de inhibare a secreției acide prin însăși aciditatea acesteia. Mărirea pH-ului la nivelul antrului declanșează reflex eliberarea de gastrină, hormon care stimulează secreția de acid clorhidric și motilitatea gastrică. Creșterea volumului și a acidității sucului gastric sub influența antiacidelor este evidentă îndeosebi la bolnavii cu ulcer duodenal. Pentru unele antiacide se produce și un rebound (întoarcere înapoi) al acidității, hipersecreția continuând și când pH-ului gastric revine la valori joase, fiziologice. Acest efect se datorează fie acțiunii de stimulare a secreției și a mecanismelor vagale de către unele săruri rezultate din interacțiunea antiacidelor cu acidul gastric (mai ales clorura de calciu), fie alcalinizării jejunului proximal. Probabil din aceste motive s-au descoperit alte medicamente mai eficiente, astfel fiind cunoscute "blocantele H₂-histaminergice" (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina). Eficacitatea terapeutică a acestora în ulcer este similară, deosebirea între diferitele blocante H₂-histaminice se referă la potență (doză eficace), proprietăți farmacocinetice și reacții adverse. Reacțiile adverse au o frecvență globală sub 3% și sunt de regulă minore. Se pot produce, în ordine descrescând a frecvenței: diaree, greață, vomă, amețeli, cefalee, constipație, uscăciune a gurii, erupții cutanate.

O altă clasă de medicamente folosite ca medicație antiulceroasă este medicația inhibitoare a H⁺, K⁺-ATP-azei. Acțiunea antisecretorie se datorează blocării H⁺, K⁺-ATP-azei (pompă protonică), enzimă proprie celulelor parietale, care funcționează ca un sistem transportor, realizând efluxul ionilor de hidrogen necesari formării acidului clorhidric, în schimbul influxului celor de potasiu. Omeprazolul, Lansoprazolul, Pantoprazolul, Picartamida sunt medicamente deosebit de eficiente în afecțiuni datorate agresiunii clorhidropeptice. Studiile controlate efectuate la bolnavii cu ulcer duodenal au dovedit o eficacitate superioară celei a H₂-blocantelor. Ca orice medicament, prezintă și unele inconveniente: tratamentul îndelungat în condiții clinice nu determină poliferarea mucoasei, dar la animalele de laborator, administrarea prelungită de doze mari provoacă hiperplazia celulelor parietale oxintice, dependentă de gastrină, chiar dezvoltarea de tumori carcinoide. Deși la om nu au fost semnalate reacții tumorale, tratamentul cronic cu inhibitori ai pompei protonice trebuie făcut cu indicații precise și impune prudență, considerând riscurile teoretice legate de hipergastrinemie și de valorile crescute de nitrozamine (ca potențial cancerigen), formate în stomac în condiții de aclorhidrie.

În terapeutică se folosesc și alte medicamente care acționează prin protejarea mucoasei gastroduodenale, dintre acestea pe prim plan se află sucralfatul. Acesta are o moleculă complexă, care constă din zaharoză (sucroză) sulfată și conjugată cu hidroxid de aluminiu. În prezența acidului clorhidric din stomac, eliberează aluminiu și se încarcă negativ, ceea ce determină legarea de substanțele posesoare de sarcini pozitive: proteine și peptide, glicoproteine, medicamente, metale. Legarea încrucișată cu mucinele din componența mucusului este urmată de formarea unui gel complex având proprietăți protectoare prin acțiune mecanică, absorbantă, de tamponare și schimb ionic. Medicamentul este bine tolerat. Efectul nedorit este constipația, 1-3%, mai rar se produce uscăciunea gurii, greață, vomă, cefalee, urticarie și alte erupții cutanate. Au fost semnalate cazuri rare, de intoxicații cu aluminiu, în cazul tratamentului prelungit, mai ales la bolnavii cu insuficiență renală, există, de asemenea, un mic risc de hipofosfatemie. Din categoria protectoarelor de mucoasă, se cunosc și sărurile de bismut: aluminat, fosfat, silicat, subcarbonat, subgalat, subcitrat - administrate oral, au fost folosite în trecut pentru tratamentul diverselor afecțiuni

RO 123188 B1

1 digestive: gastrite, diaree sau constipație. Efectele antiacide și antiseptice presupuse nu s-au
dovedit a fi reale. În plus, dozele mari, administrate continuu, timp îndelungat, provoacă o
3 encefalopatie toxică, manifestată prin tulburări de mers, confuzie mintală, lipsa eficacității și
riscul toxic, care au exclus aceste preparate din terapeutică. După demonstrarea prezenței
5 în stomac a bacilului *Helicobacter pylori*, la procente ridicate de bolnavi cu ulcer și cu gastrită
cronică, s-au introdus în terapeutică scheme terapeutice cu antibiotice active față de acest
7 microorganism, din grupele antibiotice cu spectru larg (tetraciclină); peniciline (amoxicilină);
macrolide (claritromicină); imidazoli (metronidazol). Eradicarea helicobacterului este
9 considerată actualmente ca o modalitate importantă de tratament și profilaxie a ulcerului.
Deoarece potențialul bacilului de a dezvolta rezistență este mare, este necesară intervenția
11 polichimioterapeutică. De regulă, se folosește triterapia de asociere a: subcitrat de bismut
coloidal (DE-nol) 300 mg (corespunzător la 120 mg Bi₂O₃) de 4 ori/zi; metronidazol 250 mg
13 de 3-4 ori/zi și tetraciclină 500 mg de 4 ori/zi (sau amoxicilină 500 mg de 4 ori/zi sau
claritromicină 250 mg/zi. Cura durează o săptămână sau 2 săptămâni. Medicamentele
15 menționate au eficacitate terapeutică, dar se înregistrează încă fie procente ridicate,
variabile, de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* (63...90%), fie reapariția suferințelor
17 într-un mare număr de cazuri, după perioade de acalmie care nu depășesc prea mult datele
cunoscute cu tratamente clasice. Triterapia se asociază medicației antisecretozii.

19 Problema, pe care o rezolvă invenția de față, constă în introducerea unei noi grupe
funcționale de natură chimică (halogenoalcool), în molecula unei trigliceride nesaturate
21 naturale, cu scopul de a obține un emulgator neionogen tensioactiv cu proprietăți terapeutice,
capabil să genereze o tensiune interfacială și chimul alimentar din tractul gastroduodenal,
23 mecanism care conduce la vindecarea ulcerului.

Procedeul de obținere a 1-oleil-[10-(1-cloro-2-hidroxi-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-
25 stearilglicerinei, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că
trigliceridele naturale din ser de bovine, având compoziția chimică tricliceridă: 32% oleo-
27 palmito-stearină, 23% palmito-distearină, 15% oleo-dipalmitină, 11% stearo-dipalmitină și
17% gliceride de acizi grași saturați, de preferință, palmito-distearină și tristearină, se
29 tratează cu acid sulfuric 96...98%, la pH 2...2,5, timp de 60 min, după care sulfatul de
trigliceride rezultat este supus adității cu α -epiclorhidrină într-un raport molar de 1:2, în
31 prezența acidului sulfuric diluat 34-36%, la temperatura de 96-98°C, timp de 180-190 min la
reflux, pH 3,0-3,5.

33 Medicamentul pentru tratamentul ulcerului gastric, al gastritei cronice și al ulcerului
duodenal, sub formă de capsulă gelatinoasă gastro-solubilă și/sau enterosolubilă, înlătură
35 dezavantajul de mai sus, prin aceea că acesta conține 0,6 g 1-olei-1-[10-(1-cloro-2-hidroxi-4-
sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerină obținut prin procedeul descris în revendicarea 1,
37 0,1 g p-hidroxibenzoat de n-propil și 0,01 g p-hidroxibenzoat de metil.

Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

39 - restabilirea troficității mucoasei gastroduodenale;
- nu intervine în mecanismul biologic de producere a acidului clorhidric sau a sucului
41 gastric (indispensabil digestiei alimentelor ingerate) și nu are acțiune neutralizantă asupra
acidului clorhidric deja produs, suprimarea durerii, prevenirea recidivelor și evitarea
43 complicațiilor;

- are efect terapeutic evident asupra ulcerăției gastroduodenale, modul de acțiune
45 (vindecare) se bazează pe proprietatea fizică a moleculei emulgatorului de a genera o
tensiune interfacială între mucoasă și chimul alimentar din tractul gastroduodenal, nu este
47 toxic, nu prezintă contraindicații terapeutice, nu influențează echilibrul acido-bazic sistemic,
restabilește troficitatea și regenerarea mucoasei gastroduodenale, normalizează secreția de
49 suc gastric, nu este influențat gradientul de pH, ale cărui valori sunt cuprinse în intervalul 1,5-
3,5 în lumenul stomacului și la valori apropiate de neutru la suprafața celulelor epiteliale;

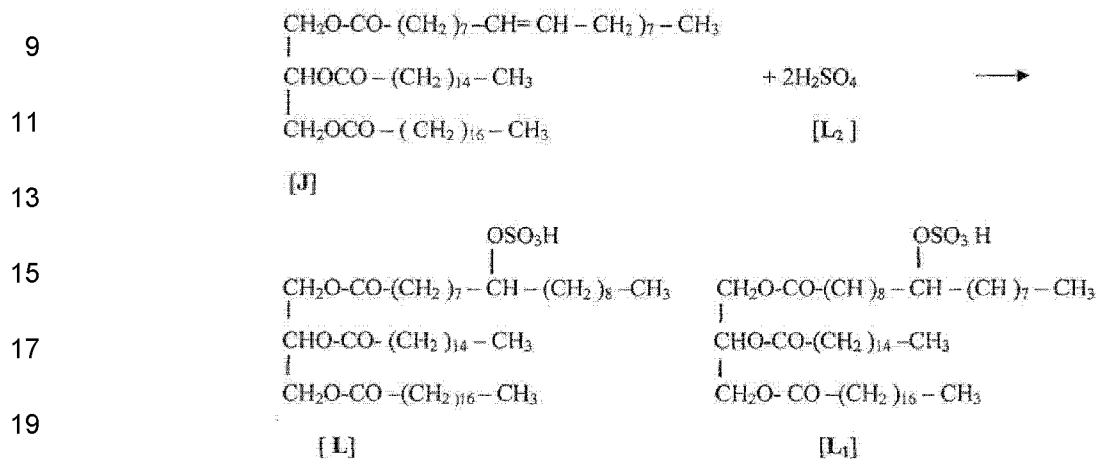
RO 123188 B1

- o consecință implicită a procedurii constă în faptul că mucoasa își poate exercita nestingherită funcțiile biologice. Astfel, este asigurată digestia și în același timp protecția ulcerăției de agresiunea acidului clorhidric, grăbind vindecarea. Acest avantaj trebuie privit în antiteză cu inhibitoarele pompei protonice (omeprazolul), blocantele H ₂ -histaminergice (ranitidină), care intervin în mecanismul de producere a acidului clorhidric, dar și în antiteză cu antiacidele care sunt capabile să neutralizeze acidul clorhidric produs astfel; $HCl + NaHCO_3 = NaCl + CO_2 + H_2O$; $HCl + CO_3Ca = CaCl_2 + H_2CO_3$; cu consecințele menționate;	1 3 5 7
- nu diminuează secreția de acid clorhidric și prin urmare este înlăturat riscul ipotetic de cancer gastric în condițiile aclorhidriei de durată, cum se întâmplă în cazul inhibitorilor, care favorizează formarea de nitrozamine cancerigene. De asemenea, este înlăturat riscul proliferării celulelor parietale oxintice sub influența excesului de gastrină, necontrolată de acid clorhidric;	9 11
- produsul este compatibil cu medicamentele antibiotice. În cazul în care s-a demonstrat prezența bacilului <i>Helicobacter pylori</i> în tractul digestiv, produsul poate fi utilizat în asociere cu medicamentele antibiotice (tetraciclină, claritromicină, amoxicilină, ampicilină), favorizând eradicarea recidivelor. <i>Helicobacter pylori</i> este un bacil gram negativ, care se găsește frecvent în mucusul gastric, prezența acestuia poate fi dovedită prin cultură sau prin anticorpii circulanți.	13 15 17
Invenția se referă la un medicament pentru tratamentul ulcerului gastric, ulcerului duodenal și al gastritei cronice, constituit din: 1-oleil[10-(1-cloro-2-hidroxi-3-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerină 0,6 g p-hidroxibenzoat de n-propil (nipasol) 0,1 g p-hidroxibenzoat de metril (nipagin) 0,01 g, condiționat sub formă de capsule gelatinoase gastro-solubile, respectiv, enterosolubile. Mecanismul terapeutic de acțiune al emulgatorului tensioactiv este acela că molecula acestei substanțe are un caracter amfipatic, adică este alcătuită din două categorii de grupări chimice funcționale: hidrofile (-OH, -O, COO ⁻ , SO ₄), solubile în faza apoasă, și lipofile (-CH ₂ , -CH, -CH ₂ -CH ₂), solubile în faza lipofilă. O astfel de substanță, introdusă într-un sistem de substanțe organice cu două faze nemiscibile sau parțial miscibile, se va orienta conform polarității la interfața celor două lichide, astfel încât grupările hidrofile se solvatează în faza apoasă, iar grupările lipofile se solvatează în faza lipofilă, prin urmare, emulgatorul tensioactiv se absoarbe la interfața dintre mucoasa gastroduodenală de natură proteică (glucoproteine, glicozaminoglicani), care constituie faza lipofilă și chimul alimentar (alimente în curs de digestie), acid clorhidric, apă, pepsină, pepsinogen, aspartic protează, care constituie faza hidrofilă. Emulgatorul astfel poziționat va forma un film pelicular protector între cele două faze nemiscibile, prezentând două tensiuni interfaciale. Tensiunea interfacială este forța care acționează la suprafața de separare a celor două faze nemiscibile sau puțin miscibile, una față de faza lipofilă și alta față de faza hidrofilă. Grupările hidrofile au tendința să aducă molecula emulgatorului în soluție, iar cele lipofile să o scoată din soluție. Aceste tendințe antagonice constituie forța motrice a tensioactivului și implicit acțiunea de vindecare, prin faptul că această tensiune ține acidul la mică depărtare de ulcerăție, dar suficient, pentru scopul propus. Valoarea tensiunii interfaciale este determinată de câmpurile de forțe asimetrice, situate între stratul organic de mucus (66-70% proteine, 34-30% glucide) și cele două tipuri de grupări din molecula emulgatorului tensioactiv.	19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 41
<i>Reacția de sulfatare</i>	43
<i>Sulfatarea trigliceridelor naturale cu acid sulfuric concentrat.</i>	
<i>Seu bovin</i>	45
Masă medie trigliceridă = 853,07; concentrație = 98%; densitate = 0,913 g /l; indice aciditate = 198 mg KOH/g; punct de topire = 30-38°C; indice saponificare = 192-196, compoziție chimică trigliceridă: oleo-palmito-stearină = 32%; palmito-distearină = 23%; oleo-dipalmitină = 15%; stearo-dipalmitină = 11 și 17%; gliceride de acizi grași saturați, printre care s-au identificat palmito-distearină și tristearină.	47 49

RO 123188 B1

1 *Acid sulfuric concentrat*

3 Masă moleculară = 98,08; concentrație procentuală = 96-98%; densitate =
 1,834 g/mol; punct de topire = 10,49°C; punct de fierbere = 330°C; indice de refracție =
 5 1,423; formulă chimică H₂SO₄. Acidul sulfuric se adăunează la carbonul 10 al dublei legături
 7 din triglicerida naturală (seul bovin) [J], conform schemei de mai jos, unde se obține sulfatul
 de trigliceridă, L și L₁. L₁ și L₂ sunt compuși izomeri, cu masa moleculară de 962,9. În L₁,
 ionul OSO₃H se adăunează la C₁₀, iar în L₂, ionul OSO₃H se adăunează la C₁₁.

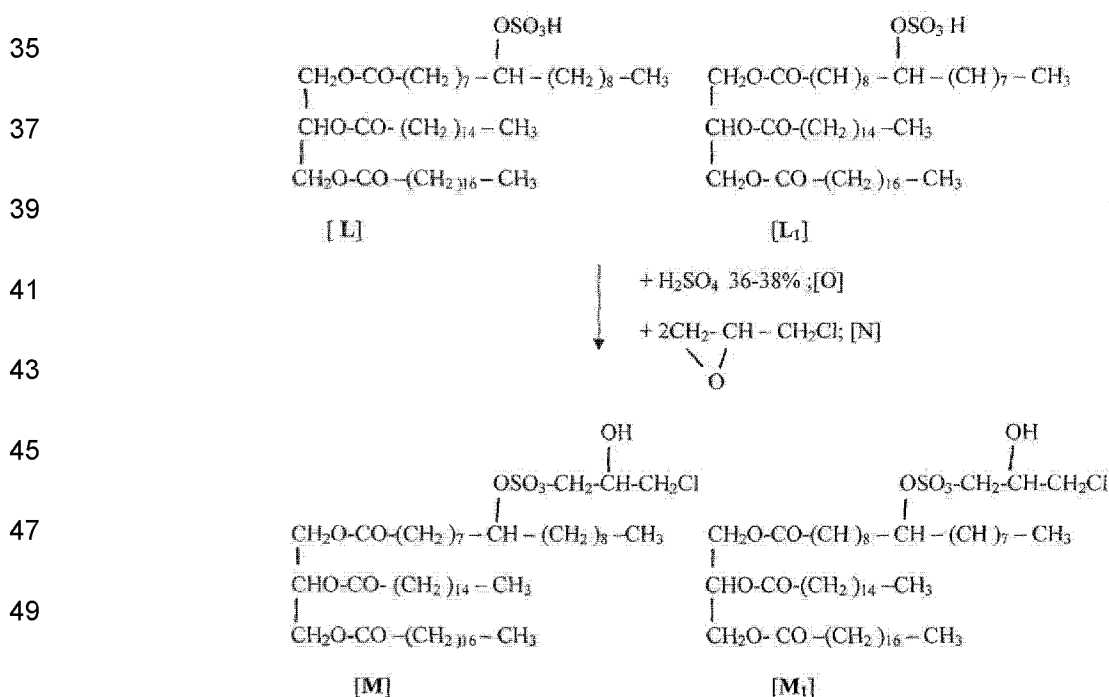


21 *Reacția de adiție*

23 S-a adăunat α-epiclorhidrina (γ-clor-2,3-epoxipropan) cu formula [N] la sulfatul de
 trigliceridă naturală (oleo-pamito-stearină) cu formula L. Sinonime pentru α-epiclorhidrină
 25 sunt: γ-clor-2,3-epoxipropan și 3-cloro-1,2-epoxipropan. Masa moleculară a sulfatului de
 trigliceridă este 962,9. Sulfatul de trigliceridă este o substanță semisolidă de culoare
 27 maronie. Substanța α-epiclorhidrină este lichidă, incoloră, greu solubilă în apă, solubilă în
 29 alcalii și cloroform, având densitate 1,1928 g/cm³, masă moleculară = 92,53, punct de
 fierbere = 115°C 740 mm Hg și punct de topire = -48°C. Este inflamabilă și toxică
 (concentrația toxică = 5 cm/m) cu formula de structură:



33 Produsul de adiție are masa moleculară 1052,032.



RO 123188 B1

O consecință implicită a procedurii conform invenției constă în faptul că mucoasa își poate exercita nestingherită funcțiile biologice. Astfel este asigurată digestia și în același timp protecția ulcerăției de agresiunea acidului clorhidric, grăbind vindecarea. Acest avantaj trebuie privit în antiteză cu inhibitoarele pompei protonice (omeprazolul), blocantele H₂-histaminergice (ranitidină), care intervin în mecanismul de producere a acidului clorhidric, dar și în antiteză cu antiacidele care sunt capabile să neutralizeze acidul clorhidric produs astfel; $\text{HCl} + \text{NaHCO}_3 = \text{NaCl} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$; $\text{HCl} + \text{CO}_3\text{Ca} = \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3$; cu consecințele menționate.

Un alt avantaj al invenției este acela că nu diminuează secreția de acid clorhidric și prin urmare este înlăturat riscul ipotetic de cancer gastric în condițiile aclorhidriei de durată, cum se întâmplă în cazul inhibitoarelor, care favorizează formarea de nitrozamine cancerigene. De asemenea, este înlăturat riscul proliferării celulelor parietale oxintice sub influența excesului de gastrină, necontrolată de acid clorhidric.

Produsul este compatibil cu medicamentele antibiotice. În cazul în care s-a demonstrat prezența bacilului *Helicobacter pylori* în tractul digestiv, produsul poate fi utilizat în asociere cu medicamentele antibiotice (tetracilină, claritromicină, amoxicilină, ampicilină), favorizând eradicarea recidivelor. *Helicobacter pylori* este un bacil gram negativ, care se găsește frecvent în mucusul gastric, prezența acestuia poate fi dovedită prin cultură sau prin anticorpii circulanți.

În continuare, se prezintă un 3 exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1.

1. *Etapa se sulfatare.* Un balon de 250 ml din sticlă termorezistentă, prevăzut cu trei gături, agitator, pâlnie de picurare, termometru, se montează într-o baie de apă cu posibilități de încălzire, respectiv, răcire cu apă. În balonul din sticlă se introduc 50 g (0,058 moli) trigliceridă naturală (seu bovin). Se încălzește balonul de sticlă pe baia de apă până ce seul începe să se topească (35-38°C). Cu ajutorul unei pâlnii de picurare se dozează peste seul topit 6,5-7,0 ml acid sulfuric concentrat 96-98% (0,015-0,016 moli), [L₂]. Dozarea acidului sulfuric se face astfel încât temperatura masei de reacție să nu depășească valoarea de (50-55°C), pH-ul masei de reacție este de 2-2,5. Dozarea acidului sulfuric se face în circa 60 min. Masa de reacție astfel obținută se transvazează într-un pahar Berzelius de 250 ml, peste care se adaugă 100-150 ml clorură de sodiu 20-22%, încălzită la 70-80°C. Se agită de 3-4 ori, după care se filtrează pe hârtie de filtru calitativă. Stratul organic se desprinde de pe hârtia de filtru cu ajutorul unei spatule și se va colecta într-o capsulă din porțelan în vederea uscării. Operația de uscare se face într-un exicator de vid, în care alături de capsula cu substanță supusă uscării se plasează și agentul de uscare, clorură de calciu anhidră. Substanța se menține în exicator aproximativ 40-45 min. Se obțin 47-49 g sulfat de trigliceridă [L], [L₁] cu un randament de 95-96% față de triglicerida luată în lucru. Reacția de sulfatare este o reacție exotermă și de aceea la dozarea acidului sulfuric se va acorda mare atenție temperaturii de reacție. Depășirea temperaturii de reacție va conduce la impurificarea produsului principal de reacție cu produși secundari și scăderea randamentului de reacție. Trebuie avut în vedere faptul că acidul sulfuric distruge substanțele organice și o manipulare incorectă poate avea urmări grave pentru organism.

2. *Etapa de adiție.* La instalația de laborator descrisă la reacția de sulfatare a trigliceridei naturale, se montează un refrigerent ascendent, răcit cu apă. În balonul din sticlă de 250 ml se introduc 30 g (0,031 moli) sulfat de oleo-palmito-stearină, formula L, peste care se adaugă 5-6 ml (0,062 moli) α-epiclorhidrină, formula N, 4-5 ml acid sulfuric 36-38%, formula O, (d = 1,262-1,319 g/cm³), sub agitare, masa de reacție se încălzește la temperatura de 96-98° C. La această temperatură se menține 120 min. Reacția se desfășoară la

RO 123188 B1

1 reflux, pH 3-3,5. Masa de reacție astfel obținută se transvazează într-un pahar Berzelius de
250 ml, peste care se adaugă 100-150 ml soluție clorură de sodiu 20-22%, încălzită la 80-
3 90°C, în vederea spălării de impurități. Se repetă operația de spălare de 2-3 ori, după care
masa de reacție se filtrează pe hârtie de filtru calitativă, apoi este supusă uscării, asemănător
5 metodei descrise în reacția de sulfatare. Se obțin 28-29 g de produs finit 1-oleil-[10-(3-cloro-
2-hidroxi-4-sulfat propan)]- 2-palmitil-3-stearilglicerină [M], [M₁]. Mase atomice folosite: H =
7 1,0080; C = 12,011; O = 15,9994; S = 32,060; Cl = 35,453. Produsul final de reacție este un
amestec eterogen de emulgatori tensioactivi neionogeni, ca urmare a faptului că materia
9 primă (seul bovin) utilizată este un amestec eterogen de trigliceride nesaturate (32% oleo-
palmito-stearină; 23% palmito-distearină; 2% trioleină; 15% oleo-dipalmitină) și trigliceride
11 saturate (11% stearo-dipalmitină; 17% palmito-distearină). În schema reacției de sulfatare
și implicit în reacția de adiție prezentate, s-a folosit triglicerida nesaturată cu cea mai mare
13 concentrație din amestec. Sulfatarea se produce doar la dubla legătură C=C, legătură π-σ.

Exemplul 2. Capsula gastrosolubilă, folosită în cazul ulcerului gastric și al gastritei
15 cronice, obținută conform invenției, are compoziția chimică de mai jos:

- 17 - 1-oleil[10(1-cloro-2-hidroxi-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerină 0,6 g;
- p-hidroxibenzoat de n-propil (nipasol) 0,1 g;
- p-hidroxibenzoat de metil (nipagin) 0,01 g.

19 Corpul capsulei gastrosolubile este de culoare roșu închis, iar capul capsulei este alb.
Produsul de sinteză, conform invenției, împreună cu cei doi conservanți: nipaginul, respectiv,
21 nipasolul, se amestecă într-un pahar Berzelius de 250 ml. După omogenizare, amestecul se
introduce în capsula gelatinoasă. Preparatul astfel obținut se va numi Ulsimed G.

23 **Exemplul 3.** Capsula enterosolubilă folosită în cazul ulcerului duodenal, obținută
conform invenției, are compoziția chimică de mai jos:

- 25 - 1-oleil-[10(1-cloro-2-hidroxi-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerină 0,6 g;
- p-hidroxibenzoat de n-propil (nipasol) 0,1 g;
- 27 - p-hidroxibenzoat de metil (nipagin) 0,01 g.

29 Corpul capsulei enterosolubile este de culoare albastru închis, iar capul capsulei este
alb. Produsul de sinteză, conform invenției, împreună cu cei doi conservanți: nipaginul,
respectiv, nipasolul, se amestecă într-un pahar Berzelius de 250 ml. După omogenizare,
31 amestecul se introduce în capsula gelatinoasă. Preparatul astfel obținut se va numi Ulsimed
D.

33 Nipaginul și nipasolul sunt introduși în rețetă cu rol de conservanți. Capsulele
încărcate cu produsul farmaceutic obținut conform invenției se ambalează în flacoane din
35 polietilenă de 60 ml (30 capsule în flacon). Etichetarea și ambalarea flacoanelor se va
efectua conform "Regulilor de bună practică și fabricație". În cazul în care s-a demonstrat
37 analitic, prin cultură sau prin anticorpi circulanți, prezența bacilului *Helicobacter pylori* la
bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal, în schema terapeutică cu Ulsimed G, respectiv,
39 Ulsimed D, se pot introduce antibiotice. Eradicarea bacilului *Helicobacter pylori* favorizează
vindecarea și previne recidivele.

RO 123188 B1

Revendicări

1. Procedeu de obținere a 1-oleil-[10-(1-cloro-2-hidroxi-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerinei, **caracterizat prin aceea că** trigliceridele naturale din seu de bovine, având compoziția chimică trigliceridă: 32% oleo-palmito-stearină, 23% palmito-distearină, 15% oleo-dipalmitină, 11% stearo-dipalmitină și 17% gliceride de acizi grași saturați, de preferință, palmito-distearină și tristearină, se tratează cu acid sulfuric 96...98%, la pH 2...2,5, timp de 60 min, după care sulfatul de trigliceride rezultat este supus adității cu α -epiclorhidrină într-un raport molar de 1:2, în prezența acidului sulfuric diluat 34...36%, la temperatura de 96-98°C, timp de 180-190 min, la reflux, pH 3,0...3,5. 3 5 7 9
2. Medicament pentru tratamentul ulcerului gastric, al gastritei cronice și al ulcerului duodenal, sub formă de capsulă gelatinoasă gastro-solubilă și/sau enterosolubilă, **caracterizat prin aceea că** acesta conține 0,6 g 1-oleil-[10-(1-cloro-2-hidroxi-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearilglicerină, obținut prin procedeul descris în revendicarea 1, 0,1 g p-hidroxi-benzoat de n-propil și 0,01 g p-hidroxibenzoat de metil. 11 13 15



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci