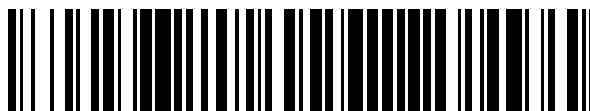


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 167**

51 Int. Cl.:

**C08B 15/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 31/717** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2011 PCT/RU2011/000785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12050483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2011 E 11832823 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2628754**

54 Título: **Procedimiento de producción y uso de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica y gosipol**

30 Prioridad:

**11.10.2010 RU 2010141697**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.11.2017**

73 Titular/es:

**LIMITED LIABILITY COMPANY "NEARMEDIC PLUS" (100.0%)  
ul. Aviakonstruktora Mikoyana, 12  
Moscow 125252, RU**

72 Inventor/es:

**ERSHOV, FELIX IVANOVICH;  
NESTERENKO, VLADIMIR GEORGIEVICH;  
SARYMSAKOV, ABDUSHUKUR  
ABDUKHALILOVICH y  
ALEKSEEVA, NATALYA URYEVNA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 643 167 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción y uso de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica y gopisol

5 La invención se refiere al campo de la química orgánica, la farmacología y la medicina y se refiere a un procedimiento para producir un copolímero de carboximetilcelulosa sódica y gopisol, el polímero para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos del espectro autista y deterioro cognitivo, así como una composición farmacéutica que lo comprende para su uso en el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y deficiencias cognitivas, una combinación para su uso en el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y deficiencias cognitivas y un procedimiento para tratar a dichos pacientes.

### Antecedentes

10 En las últimas décadas, el objetivo de encontrar nuevos agentes para el tratamiento de los trastornos del espectro autista acompañados de graves alteraciones cognitivas se vuelve más importante desde el punto de vista médico y social debido a la duración del tratamiento, la discapacidad severa y el desajuste de los pacientes con trastornos del espectro autista (VM Bashina, Childhood Autism, Moscú, "Meditsina", 1999).

15 El autismo infantil se caracteriza por trastornos del desarrollo psicológico, forma autista de contacto con otros, trastornos del habla y habilidades motrices, actividades y comportamientos estereotipados que conducen al desajuste social. Actualmente no existe un concepto generalmente aceptado de la etiología de los trastornos autistas. Las razones son diferentes –desde genética endógena a orgánica exógena y psicogénica. El autismo infantil se considera que tiene una base neurobiológica y es el resultado de trastornos cerebrales generales.

20 Existen medicamentos conocidos para el tratamiento de trastornos del espectro autista acompañados de deficiencias cognitivas graves, que incluyen, en primer lugar, neurolépticos. Entre los neurolépticos para el tratamiento de trastornos autistas con deficiencias cognitivas graves se encuentra la aminazina, neuleptil, haloperidol, teraligen, triflazina, eglonil, azaleptin, clorprotixeno útiles. Además, estas afecciones se tratan con antidepresivos (anaftranil, azafeno, pirazidol, amitriptilina, etc.), anticonvulsivos (finlepsina, trileptal, topamax). (VV Kovalev, Psychiatry of childhood, Moscú, "Meditsin", 1979, VM Bashina, Childhood Autism, Moscú, "Medicine", 1999).

25 Debe observarse que el uso de neurolépticos se acompaña de un alto riesgo de efectos secundarios indeseables incluyendo trastornos extrapiramidales, síndrome neuroléptico maligno, etc. Un tratamiento a largo plazo con dichos neurolépticos y otros agentes psicotrópicos da como resultado efectos secundarios evidentes; pueden causar trastornos psicológicos, neurológicos y somato-vegetativos, lo que ciertamente limita la duración requerida para que la terapia neuroléptica sea eficaz.

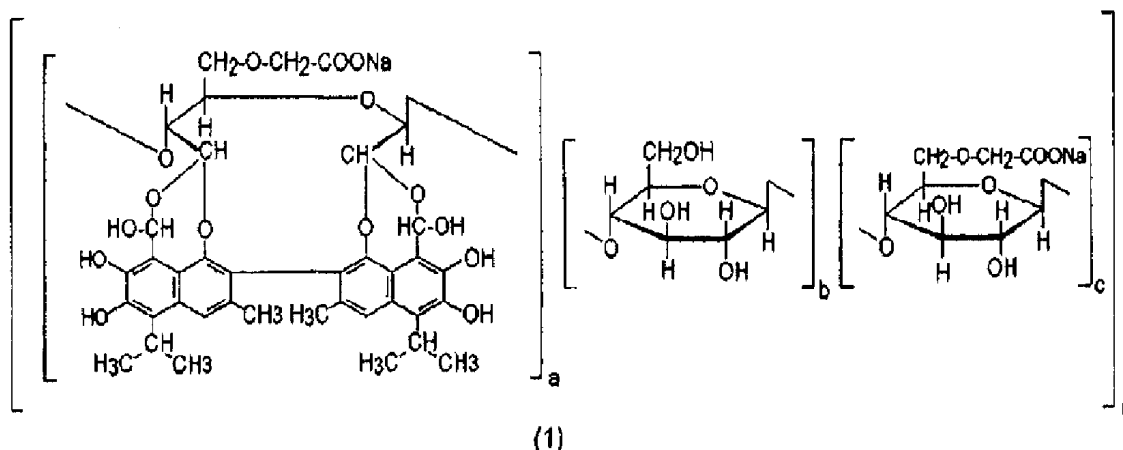
30 A veces, los nootrópicos se usan para el tratamiento de trastornos autistas con deterioro cognitivo grave, como medicamentos adicionales. Se considera que los nootrópicos tienen un efecto activador directo sobre el aprendizaje, mejorando la memoria y la actividad mental, es decir, la función cognitiva. Los nootrópicos más utilizados en el tratamiento de los trastornos autistas con alteraciones cognitivas graves son la glicina, el nootropil (Pyracetam), el encefabol (Pyriditol), aminalona (Gammalon), tanakan (LM Kuzenkova, OI Maslova, LS Namazova, etc. Nootropics in cognitive neuroscience in childhood // Manual para médicos, M., 2008, p.54). El régimen de dosificación de nootrópicos se ajusta individualmente. Aunque los nootrópicos se caracterizan básicamente por una buena tolerabilidad en niños con mal desarrollo intelectual grave, su administración puede conducir a una mayor desinhibición motora, irritabilidad, hipertimia y trastornos del sueño. Se describe que los nootrópicos tienen otros efectos secundarios: El piracetam puede causar trastornos dispépticos y aumento de la insuficiencia coronaria; la aminalona puede causar trastornos dispépticos, sensación de fiebre y cambios en la presión arterial; el piriditol puede causar náuseas y dolor de cabeza, y en los niños, agitación psicomotora. Con eso, el piracetam está contraindicado en insuficiencia renal; el piriditol está contraindicado en disposición de alta convulsión (L.M. Kuzenkova, O.I. Maslova, LS Namazova et al., Nootropics in cognitive neuroscience in childhood // Manual para médicos, M., 2008, p.54; S. Yu. Shtrygol, T.V. Kortunova, D.V. Shtrygol, Side Effects of Nootropics, Provisor, 2003, número 11).

35 Además, en los últimos años una terapia compleja con los fármacos indicados anteriormente es la más eficaz para el tratamiento de trastornos autistas con deficiencias cognitivas graves. Sin embargo, en este caso, los pacientes con formas muy graves de autismo a menudo demuestran resistencia a los neurolépticos, lo que requiere aumentar las dosis diarias promedio de medicamentos. En este caso, no siempre se observa el efecto deseado, y a menudo aumentan los efectos secundarios.

40 En este contexto, la búsqueda de nuevos agentes adicionales para la terapia patogénica que permita mejorar la seguridad y la eficacia del tratamiento de la enfermedad mental es un desafío clínico y social importante.

### Sumario de la invención

55 Los presentes inventores sorprendentemente han encontrado que una sal de sodio conocida de copolímero de carboximetilcelulosa con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (1):

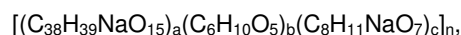


en la que

$$a:b:c = 1:(3-6):(5-7),$$

$$n = 40-50;$$

- 5 con un peso molecular de 120.000-130.000, y de la siguiente fórmula empírica:



en la que el sodio la sal tiene actividad antiviral y se utiliza para el tratamiento de diversas infecciones virales, se puede utilizar con éxito para tratar a pacientes con trastornos del espectro autista y deterioro cognitivo.

- 10 El compuesto y el procedimiento para producirlo se describen en la patente RU 2270708. De acuerdo con el procedimiento conocido, se hace reaccionar una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con una solución acuosa de ácido peryódico o peryodato de sodio en presencia de alcohol isopropílico, seguido de lavado del dialdehído de carboximetilcelulosa resultante con una mezcla de alcohol isopropílico y agua acidificada con ácido clorhídrico, tratando con gossipol o gossipol-ácido acético y a continuación con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y aislando el producto deseado por precipitación de un disolvente.

- 15 El producto obtenido por el procedimiento conocido está contaminado con ácido clorhídrico y alcohol isopropílico. Además, las operaciones que implican soluciones de ácido clorhídrico siempre llevas asociadas ciertas dificultades.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es desarrollar un procedimiento mejorado para producir un copolímero de carboximetilcelulosa con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gossipol, de fórmula (1) sin los inconvenientes antes indicados.

- 20 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es un procedimiento para producir un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gossipol, de la fórmula (1) anterior, con un peso molecular de 120.000 a 130.000, procedimiento que comprende hacer reaccionar una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 con una solución acuosa de ácido peryódico o peryodato de sodio cuando se hace pasar dióxido de carbono a través de la solución de reacción hasta alcanzar un pH de 3,0 a 4,5, seguido del aislamiento de dialdehído de carboximetilcelulosa, el tratamiento del producto obtenido con gossipol o gossipol-ácido acético y a continuación con una solución acuosa alcalina, y aislamiento del producto deseado por precipitación con un disolvente orgánico.

- 30 Para aislar dialdehído de carboximetilcelulosa, la mezcla de reacción, después de alcanzar un pH de 3,0 a 4,5, se incuba a 5-8 °C en un lugar protegido contra la luz durante 15 a 18 horas; el dialdehído de carboximetilcelulosa obtenido se precipita con acetona y se lava con un disolvente orgánico, preferentemente con acetona acuosa al 70 % y alcohol acuoso al 80 %. El tratamiento posterior con gossipol o gossipol-ácido acético se realiza a una temperatura de 18 a 20 °C, seguido por la neutralización de la mezcla de reacción con una solución alcalina y el aislamiento del producto deseado por precipitación con un disolvente orgánico, preferentemente con acetona.

- 35 El procedimiento propuesto excluye procedimientos que implican soluciones de alcohol isopropílico y ácido clorhídrico, y proporciona un alto rendimiento del producto deseado.

- 40 Otro aspecto de la presente invención es un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gossipol, de la fórmula (1) anterior para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos del espectro autista y deterioro cognitivo. En particular, dicho polímero se usa en combinación con un medicamento usado para el tratamiento de deficiencias cognitivas, que se seleccionan entre uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos, o una combinación de los mismos. Es más preferible utilizar dicho polímero producido por el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y deficiencias cognitivas, que comprende, como agente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopipol, de la fórmula (I) anterior, y aditivos farmacéuticamente aceptables.

5 La composición farmacéutica propuesta se puede preparar en diversas formulaciones dependiendo del procedimiento de uso de la misma. Se puede usar una composición farmacéutica oral en forma de comprimidos, cápsulas o suspensiones. Además, se pueden usar supositorios para la administración rectal. La cantidad de agente activo en una composición farmacéutica puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo de diversos factores bien conocidos en el campo farmacéutico. Como aditivos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar sustancias usadas generalmente para las formulaciones anteriores. Por ejemplo, se puede usar almidón, tal como almidón de patata, estearato de calcio o magnesio, lactosa y otros aditivos farmacéuticamente aceptables como excipiente en comprimidos.

15 Actualmente, el problema de reducir la cantidad de agentes alergénicos en preparaciones farmacéuticas adquiere mayor importancia. A este respecto, el uso de Ludipress que comprende lactosa, povidona, pirrolidona y crospovidona de compresión directa como aditivo farmacéuticamente aceptable permite la sustitución completa de la lactosa en preparaciones farmacéuticas y la reducción de la cantidad de dichos agentes alergénicos tales como el almidón y la reducción de la cantidad de estearato de calcio o magnesio, aumentando así la resistencia de los comprimidos.

20 A este respecto, en una realización preferida, la composición farmacéutica propuesta puede tener la siguiente relación de los componentes, en % en peso:

agente activo de la fórmula (I) anterior - 10,0-16,0  
 almidón - 10,0-20,0  
 estearato de calcio o magnesio - 0,6-0,8  
 Ludipress - hasta 100.

25 La composición farmacéutica de la presente invención generalmente se usa en combinación con un medicamento usado para el tratamiento de deficiencias cognitivas, que se selecciona entre uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos, o una combinación de los mismos.

30 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una combinación para su uso en el tratamiento de pacientes con trastornos del espectro autista y deficiencias cognitivas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopipol, de la fórmula (I) anterior o una composición farmacéutica que la comprende; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento utilizado para el tratamiento de deficiencias cognitivas, que se selecciona entre uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los mismos.

35 Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es el uso del copolímero para la fabricación de una composición farmacéutica para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos del espectro autista y deficiencias cognitivas. La terapia comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopipol, de la fórmula (I) anterior en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento usado para el tratamiento de deficiencias cognitivas, que se selecciona entre uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos, o una combinación de los mismos.

40 La composición se puede usar para el tratamiento de trastornos autistas y deterioro cognitivo en niños de 6 años. Un especialista selecciona un régimen de tratamiento dependiendo de la gravedad de una enfermedad, la condición y la edad del paciente. En particular, el tratamiento se puede realizar de acuerdo con el siguiente régimen: administración de un medicamento 3 veces al día durante 5 días, seguido de una pausa de 5 días. Este ciclo de diez días se repite 2 veces. La duración total del tratamiento es de 30 días. La dosis del agente activo es de 36 mg/día. Entonces, se debe repetir el curso.

45 Un medicamento utilizado para el tratamiento de deficiencias cognitivas se selecciona entre neurolépticos, antidepresivos y anticonvulsivos. Se utiliza aminazina, neuleptil, haloperidol, teraligen, triflazina, eglonil, azaleptin, y clorprotixeno como neurolépticos de uso común. Se pueden utilizar medicamentos como el anafranil, azafeno, pirazidol y amitriptilina como antidepresivos. Habitualmente se usa finlepsina, trileptal y topamax como anticonvulsivos.

50 A continuación, se proporcionan ejemplos de producción de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopipol, de fórmula (I) y ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden el copolímero y un procedimiento de tratamiento.

55

**Ejemplo de producción 1-8**

Procedimiento: Se prepara una solución acuosa al 3 % a partir de 100 g de carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC) con un grado de sustitución de 0,35 en un reactor equipado con un agitador mecánico. Se añadió una solución acuosa al 1 % de ácido peryódico o peryodato de sodio en una cantidad de 1600 ml a la solución de Na-CMC obtenida. Después de la mezcla completa, se pasa dióxido de carbono gaseoso a través de la solución hasta alcanzar un valor de pH de la solución de 3,0 a 4,5. Después, la mezcla de reacción se incuba a una temperatura de 5 a 8 °C durante 15-18 horas. El producto de reacción se precipita y se lava con acetona al 70 % y solución acuosa al 80 % de alcohol del exceso del oxidante y los productos de su degradación. Se añade gosipol (o gosipol-ácido acético) al producto lavado en una cantidad del 15 % de la masa inicial de carboximetilcelulosa sódica, que es dialdehído de carboximetilcelulosa, y se agita a 18-20 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa al 6 % de hidróxido de sodio hasta un factor de pH de 9,0. El producto deseado se aísla por precipitación con acetona seguido de lavado con el mismo disolvente para completar la eliminación del exceso de gosipol o su aducto y se seca al aire. El rendimiento del producto deseado es del 88 %.

Los datos específicos de los ejemplos 1-8 de la producción del compuesto reivindicado se muestran en la Tabla 1.

15

Tabla 1. Ejemplos de la producción del compuesto reivindicado

Ejemplos del método de las realizaciones	Grado de sustitución de Na CMC inicial	Concentración de Na CMC acuoso, %	Concentración de ácido peryódico o una de sus sales	Volumen de una solución de ácido peryódico o una de sus sales	pH de la solución en oxidación de Na CMC	Temperatura de incubación, °C	Tiempo de incubación de la solución durante la oxidación, horas	Cantidad de gospol o su aducto captada por una reacción, %	Temperatura en la mezcla de gospol o su aducto, °C	Tiempo de mezcla de dialdehído, s	pH de la masa de reacción en la mezcla en una solución alcalina	Viscosidad característica, g	Peso molecular del producto	Solubilidad en agua, %	Rendimiento del producto deseado, %
1	0,35	3	1	1600	3,0	5	18	15,0	20	5,0	10,5	0,21	36300	99,0	95
2	0,50	5	2	700	3,5	7	16	10,0	22	4,0	10,0	0,19	30000	99,3	94
3	0,65	7	4	300	4,0	8	15	7,5	23	3,0	10,0	0,18	29100	99,6	93
4	0,80	10	6	170	4,5	5	15	5,0	25	3,0	10,5	0,12	24300	99,8	92
5	0,35	5	2	700	3,5	8	18	10,0	22	4,0	10,0	0,20	35400	99,1	94
6	0,50	3	1	1600	3,0	6	16	15,0	20	5,0	10,5	0,19	31300	99,4	93
7	0,65	10	6	170	4,5	7	16	5,0	25	3,0	10,5	0,17	30800	99,5	91
8	0,80	7	4	300	4,0	5	15	7,5	23	3,0	10,0	0,13	25100	99,7	92

**Ejemplo de formulación 1. Comprimidos**

Los comprimidos se produjeron mediante un procedimiento convencional, en particular, mezclando componentes y presionando sobre una máquina de comprimidos. Ejemplos de la composición cuantitativa de un comprimido se muestran en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Ejemplos de la composición cuantitativa de un comprimido						
N.º de ejemplo	1		2		3	
Peso del comprimido	100 mg		150 mg		200 mg	
Componentes	Cantidad, mg	%	Cantidad, mg	%	Cantidad, mg	%
Agente activo (*)	12	12	18	12	24	12
Almidón de patata	10	10	15	10	20	10
Estearato de calcio	0,65	0,65	0,98	0,65	1,30	0,65
Ludipress	77,35	77,35	116,02	77,35	154,70	77,35
(*) - copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I).						

El ensayo de solubilidad ha demostrado que el 100 % del agente activo se transfiere a la solución cuando se disuelve un comprimido en 500 ml de agua en un mezclador a 100 rpm durante 45 minutos.

Tratamiento de niños de 6 años con trastornos del espectro autista y alteraciones cognitivas graves

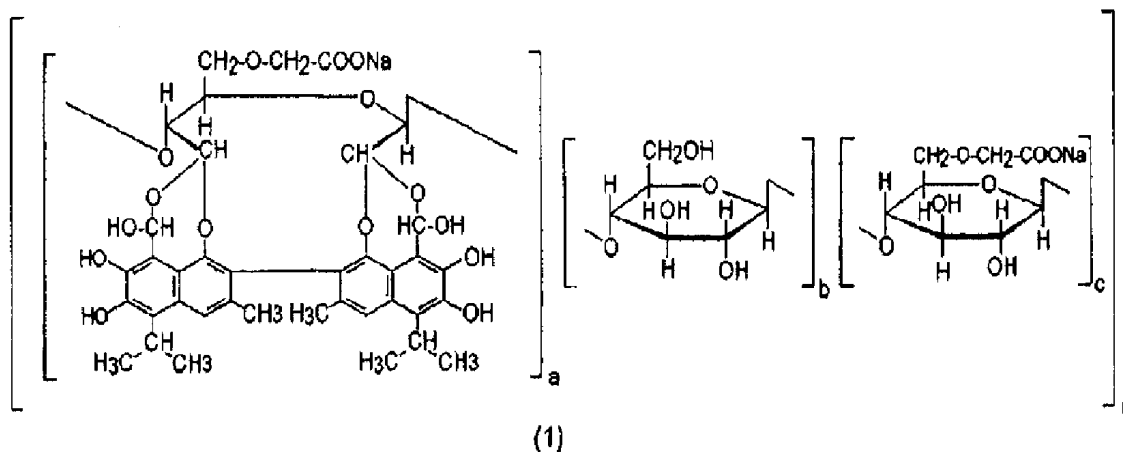
Se estudió la eficacia y seguridad del uso del polímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y de gopisol, de fórmula (I) en una terapia compleja de niños de 6 años con trastornos del espectro autista y deterioro cognitivo grave. A los niños se les administró un medicamento que comprende un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I) (comprimidos que contienen 12 mg del agente activo, que se muestra en la Tabla 2) sobre los antecedentes de la terapia básica con 10  
neurolepticos tales como neuleptil, haloperidol, aminazina, teraligen, triflazina, eglonil, azaleptin clorprotixeno. En algunos casos se utilizaron antidepresivos (por ejemplo, anafranil) y anticonvulsivos (finlepsina, trileptal o topamax). 15  
Se utilizaron neurolepticos, antidepresivos y anticonvulsivos en dosis terapéuticas óptimas. El grupo de pacientes al que se le administró, además de la terapia básica, un medicamento que comprende un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I), demostró una menor resistencia a la terapia con neurolepticos, especialmente en pacientes con autismo muy grave. Antes de la 20  
administración de un medicamento que comprende un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I), estos pacientes no demostraron un efecto terapéutico positivo en dosis crecientes de neurolepticos y en algunos casos, las complicaciones de la terapia realizada se amplificaron a la pérdida de habilidades de aseo (encopresis, enuresis). Cuando la terapia se suplementó con un medicamento que comprendía un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de 25  
fórmula (I), cesaron las manifestaciones de encopresis y enuresis, disminuyeron los trastornos catatónicos, mejoraron las funciones cognitivas y apareció el discurso. En pacientes con autismo de leve a moderado, el comportamiento repetitivo restringido desapareció.

La condición mental de los pacientes se mejora cuando se administra un medicamento que comprende un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I). El 30  
uso de polímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I) como componente de terapia compleja de niños con trastornos del espectro autista y deficiencias cognitivas graves permite eliminar la resistencia del cuerpo a fármacos psicotrpicos, logrando así un efecto terapéutico con dosis individuales y diarias reducidas de los medicamentos para la terapia básica y una mejora significativa en las funciones cognitivas de los pacientes. El uso de un medicamento que comprende un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I) no tiene efectos 35  
secundarios negativos sobre un paciente. El medicamento es bien tolerable; no se informó de reacciones tóxicas y alérgicas.

Por lo tanto, la presente invención permite la producción de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopisol, de fórmula (I), mediante un procedimiento de trabajo seguro que 40  
proporciona un alto rendimiento del producto deseable y permite un uso eficaz de dicho producto en terapia compleja de pacientes con trastornos del espectro autista y deficiencias cognitivas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gospol, de fórmula (1):



5 en la que

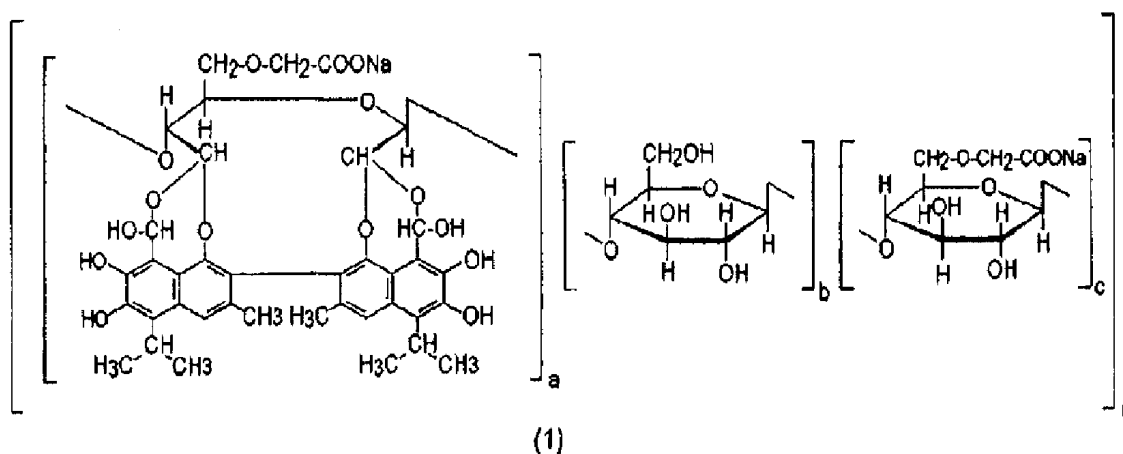
$$a:b:c = 1:(3-6):(5-7),$$

$$n = 40-50;$$

con un peso molecular de 120.000-130.000,

el procedimiento comprende hacer reaccionar una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 con una solución acuosa de ácido peryódico o peryodato sódico, seguido de aislamiento de dialdehído de carboximetilcelulosa, el tratamiento del producto resultante con gospol o gospol-ácido acético y a continuación con una solución acuosa alcalina y el aislamiento de un producto deseado por precipitación con un disolvente orgánico, **caracterizado porque** la solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 se hace reaccionar con la solución acuosa de ácido peryódico o peryodato sódico tras pasar dióxido de carbono a través de la solución de reacción hasta alcanzar un pH de 3,0 a 4,5.

2. Un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gospol, de fórmula (1):



en la que

20  $a:b:c = 1:(3-6):(5-7),$   
 $n = 40-50;$

con un peso molecular de 120.000-130.000,

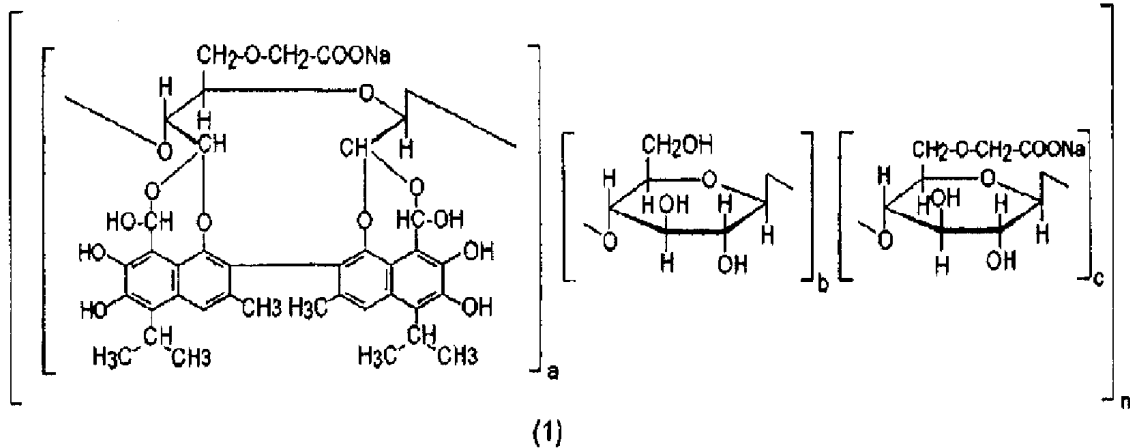
para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos autistas y deficiencias cognitivas.

3. Un copolímero para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gospol, de fórmula (1), se produce mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.



4. Un copolímero para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que el copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gospol, de fórmula (1) se usa en combinación con un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos seleccionado entre uno a más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los mismos.

5. Una composición farmacéutica para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos autistas y deficiencias cognitivas, que comprende, como agente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gospol, de fórmula (1)



en la que

10 a:b:c = 1:(3-6):(5-7),  
n = 40-50;

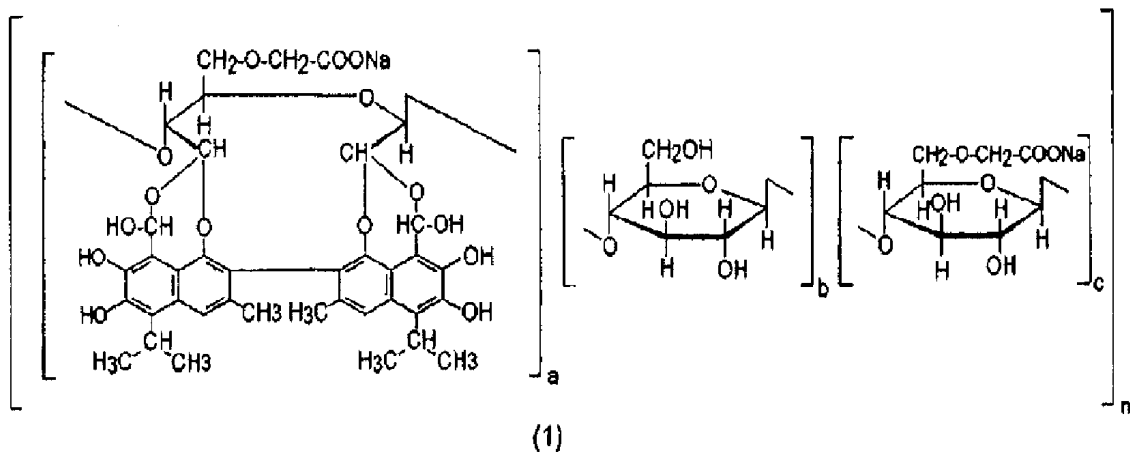
con un peso molecular de 120.000-130.000,  
y aditivos farmacéuticamente aceptables.

15 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende los siguientes componentes, en % en peso:

el agente activo de fórmula (1) - 10,0-16,0,  
almidón - 10,0-20,0,  
estearato de calcio o magnesio - 0,6-0,8  
ludipress - hasta 100.

20 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, para su uso en combinación con un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos, seleccionado entre uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los mismos.

25 8. Un producto farmacéutico de combinación para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos autistas y deficiencias cognitivas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gospol, de fórmula (1)



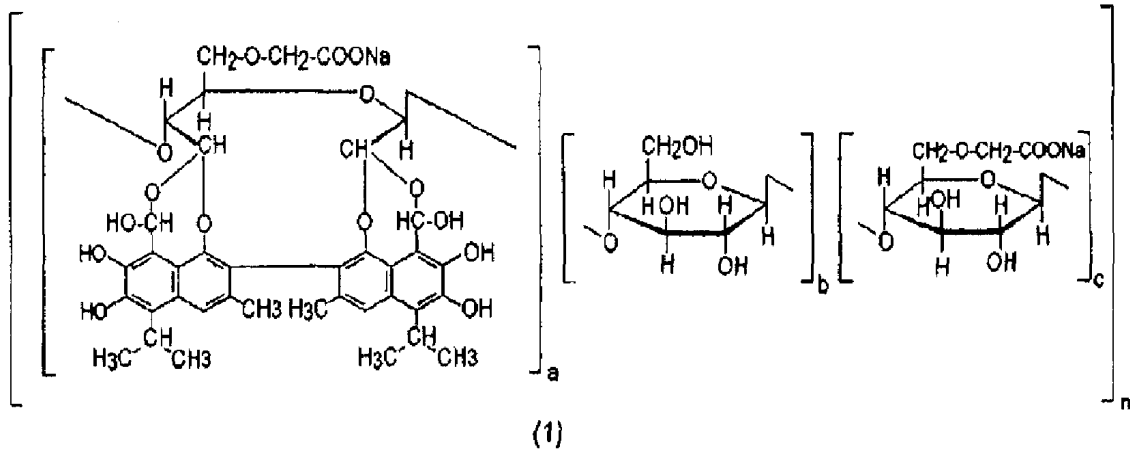
en la que

$$a:b:c = 1:(3-6):(5-7),$$

$$n = 40-50;$$

- 5 con un peso molecular de 120.000-130.000,  
o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o 6; y  
una cantidad terapéuticamente eficaz de un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos, seleccionado entre uno o más neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos o una combinación de los mismos.

9. Uso de un copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopipol, de fórmula (1)



10

en la que

$$a:b:c = 1:(3-6):(5-7),$$

$$n = 40-50;$$

con un peso molecular de 120.000-130.000,

- 15 para la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, para su uso en terapia compleja de pacientes con trastornos autistas y deficiencias cognitivas.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el copolímero de carboximetilcelulosa sódica con un grado de sustitución de 0,35 a 0,80 y gopipol, de fórmula (1), se produce mediante el procedimiento de la reivindicación 1.