



143506

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE GERMINICIDAS",
a favor de la razón social William R. Warner & Co., Inc.,
domiciliada en New York (EE.UU.) 113 West 18th Street.

====ooOoo====

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de productos germinicidas que comprenden ácidos biliares naturales y yodo. En términos más concretos, el fin de este invento es la producción de la clase de compuestos de ácidos glicocólico y taurocólico, o de uno cualquiera de estos ácidos.

5.

Ya se sabe que estos ácidos biliares poseen por sí mismos mucha fuerza antiséptica.

Nosotros hemos descubierto que la combinación de los ácidos glicocólico y taurocólico con yodo puede producir un alto grado de potencia germinicida. En efecto, hemos hallado que cuando se preparan estos compuestos de ácidos de la manera que se describe más adelante adquieren una potencia germinicida que es superior a la de las otras pre-

10.



15. paraciones o compuestos de yodo conocidos, tales como la solución Lugol, las tinturas de yodo de las farmacopeas, suspensoides, etc., etc. Es más, aún, se ha visto que la fuerza germinicida de estos compuestos es superior a la que poseen otras preparaciones con un contenido de yodo comparablemente igual.

20. No deben confundirse estos compuestos con los compuestos de ácido colálico de Mylius (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, vol. 20, pág. 683-88, 1887) y Kuester (Z. Phys. Chem. vol. 16, pág. 156, 1895). Los productos obtenidos por estos investigadores son muy diferentes de los que constituyen este invento, así en sus propiedades químicas como en sus propiedades físicas.

25. Los experimentos clínicos y farmacológicos con nuestros compuestos de yodo han demostrado que son mucho menos irritantes que la clase de compuestos del tipo de la solución Lugol, de las tinturas y de los suspensoides, y que como consecuencia representan un grupo de materiales que poseen muchas ventajas sobre las preparaciones de yodo conocidas. No se puede declarar definitivamente si se deben estos resultados a una acción recíproca sinérgica entre los ácidos biliares mencionados y el componente de yodo, pero algo parecido entendemos que tienden a indicar los resultados comparativos obtenidos.

30. Estos nuevos compuestos de ácidos glicocólico y taurocólico que hemos preparado nosotros pueden adaptarse a su uso general en la práctica de la medicina, ya sea en la forma de polvos secos, o bien como soluciones o pastas de cualquier fuerza que se desee, lo cual dependerá de los requisitos terapéuticos de cada caso.

35. Las preparaciones secas hechas de conformidad con nuestra especificación tienen el componente de yodo firme-



mente retenido por substitución o por absorción, o de ambos modos. En todo caso, no aparece ningún yodo libre susceptible de graduación cuando se añade éter puro virtualmente anhidro, que seguramente disolvería cualquier yodo libre presente, aunque los otros componentes sean insolubles en ese medio.

50. El producto de absorción ácido "yodo-glicocólico" puede ser formado disolviendo ácido glicocólico puro en alcohol absoluto y añadiendo yodo a la solución en exceso sobre las proporciones estequiométricas que se requieren para producir el ácido halógeno substituido. En seguida se precipita este ácido en agua o éter, y afectará la forma de un polvo castaño. Es soluble en alcohol y disulfuro de carbono, pero es insoluble en agua o éter.

55. El ácido "yodo-taurocólico" se forma igualmente disolviendo ácido taurocólico puro y yodo en alcohol o disulfuro de carbono, y evaporando después el solvente. Afectará la forma de un polvo castaño soluble en agua y al alcohol, pero insoluble en éter.

60. Hemos hallado que nuestro producto de absorción de ácido-yodo "yodo-taurocólico" es un solvente para el producto ácido de absorción "yodo-glicocólico", que de otra manera es insoluble en agua; y como consecuencia, las mezclas de estas dos preparaciones de yodo son también solubles en agua.

65. Los ácidos puros glicocólico y taurocólico expuestos en los ejemplos de la descripción que precede son preparaciones caras, y por esta razón, bajo las actuales condiciones del mercado, tienen más interés de laboratorio que valor práctico comercial inmediato para la preparación de nuestros productos.

70. 75.



En el curso de nuestras investigaciones hemos hallado que el extracto seco de hiel de buey que se ofrece en el comercio (con el nombre de "chocolate de sodio") se adapta muy bien a los propósitos de este invento, toda vez que los ácidos biliares que entran en nuestras preparaciones son los mayores componentes de ese artículo. Dichos ácidos están presentes en el extracto de hiel de buey que se encuentra usualmente en el mercado, en la forma de sus sales de sodio, pero nosotros hemos hallado que este detalle no se opone de ningún modo al desarrollo ordenado de nuestro procedimiento, de suerte que nos es enteramente posible utilizar esos ácidos (en esa forma de sales de sodio) tal cual se les encuentra en el mencionado producto barato del mercado.

Sin embargo, el extracto de hiel de buey que se ofrece en el comercio contiene también una cantidad de impurezas que es conveniente eliminar. Las impurezas más perjudiciales y que resulta muy ventajoso eliminarlas son principalmente cloruro de sodio, albúmina, sales de calcio, etc. Las cantidades relativamente pequeñas de substancias grasas nativas, tales como colessterina, lecitina, etc., que también se encuentran en el extracto de hiel de buey, no están sujetas a objeciones ni cuantitativa ni cualitativamente en el desarrollo práctico de nuestro procedimiento, así es que no se necesita eliminarlas, a menos que se prefiera hacerlo por razones especiales.

En nuestros trabajos de la práctica hemos acostumbrado purificar el extracto de hiel de buey, cuando hemos empleado este material en la producción de nuestras nuevas preparaciones de yodo, de conformidad con el método que se describe más adelante, y que ha demostrado ser un método



generalmente satisfactorio.

110. Se diluye el extracto de hiel de buey en alcohol absoluto y se le deja en reposo por unas doce horas. El residuo insoluble se separa por filtración, y se destila la solución que contiene las sales biliares para recuperar el alcohol. El polvo seco que resulta no es higroscópico y generalmente se encuentra bastante puro para su uso en
115. nuestras preparaciones nuevas de yodo de calidad satisfactoria.

120. En vista de lo que queda expresado, se comprenderá con claridad que también podemos utilizar el extracto crudo de hiel de buey en las operaciones iniciales de nuestro procedimiento sin que se afecten necesariamente su utilidad y eficacia en cuanto se refiere al propósito general de este invento. Sin embargo, también se comprenderá con claridad que el grado de pureza y de fina calidad del producto acabado dependerá del grado de refinación que se dé a la
125. materia prima cruda empleada.

130. Nuestros productos de hiel de buey yodados pueden prepararse añadiendo yodo en polvo a una solución fuerte de extractos de hiel de buey en agua destilada. Después de dejar en reposo esta mezcla por varios días a la temperatura del local, se formará una masa de color castaño oscuro que se disuelve al agitarla y queda una solución transparente color castaño oscuro. Esta solución transparente de color castaño oscuro no precipitará el yodo con la adición de más agua o alcohol. Cuando se disuelve primero el
135. extracto de hiel de buey en alcohol, se obtendrá una solución cristalina tan pronto como se añade el yodo, y la solución yodada podrá mezclarse con agua entonces, en las proporciones deseadas, sin riesgo de que se precipite el



140. yodo. También se puede preparar el extracto yodado de hiel de buey combinando el extracto seco con yodo en polvo, disolviendo ambos componentes en un solvente, como alcohol o disulfuro de carbono, y separando el solvente por evaporación. El polvo color castaño que resulta se disuelve fácilmente en agua.
145. Parece que la acción germinicida de estos compuestos de absorción de yodo depende en mucho de la cantidad de yodo absorbido que se encuentre presente en los productos finales, pero podrá variar mucho la proporción del yodo que se emplee en las preparaciones, y la cantidad exacta dependerá de la fuerza que se desee que tenga el producto final, pero en todo caso será necesario que la cantidad de yodo sea considerablemente en exceso sobre la cantidad que se requiera para la saturación estoequiométrica del material de ácidos biliares que se emplee.
150. En general se ha visto que aproximadamente con 1.7 partes de yodo habrá suficiente para saturar químicamente 15 partes de los ácidos pareados en la forma en que se les encuentra en el extracto de hiel de buey; y que los yodo-ácidos así formados aceptarán después cantidades considerables de yodo por absorción, quizás hasta partes iguales, de tal modo que con unas 18 a 19 partes de yodo por 15 partes de extracto de hiel de buey se tendrá bastante para producir un compuesto completamente saturado de yodo y en el que se encuentra el yodo totalmente absorbido.
155. Desde luego, se comprenderá con facilidad que la relación cuantitativa entre la hiel de buey y el yodo dependerá en parte del grado de pureza del extracto de hiel de buey y también de las variaciones, dentro de ciertos límites, en la composición inherente del extracto mismo de



170. hiel de buey.

Según se ha mencionado antes, estos compuestos de yodo contienen su yodo, parte en forma combinada y parte en forma absorbida. Se ha hallado también que los otros ha-

175. lógenos, cloro y bromo, lo mismo que el yodo, son capaces de reacción con los ácidos y sales biliares, v.gr., la halogenación de la hiel de buey que resulta del tratamiento de la hiel de buey seca con un halógeno por un período de tiempo bastante largo. Se acelera la acción con la aplicación de un calor moderado. Por consiguiente, es posible formar

180. con un halógeno substituido (bromo o cloro) y hiel de buey productos de absorción de yodo cuando se añade yodo a la cantidad del otro halógeno que se empleó para la saturación química, de tal manera que la cantidad total de halógenos resulta en exceso sobre la que se había empleado para la

185. saturación química. Esta forma modificada de aplicación del invento, que envuelve el uso de bromo o cloro para la saturación química, aporta una economía considerable en la cantidad de yodo necesaria, porque bajo tales condiciones el bromo o el cloro servirá para la saturación halógena química del ácido y reducirá la cantidad de yodo a lo justamente necesario para tan sólo los fines de absorción.

190. Los compuestos de yodo preparados con la hiel de buey completamente substituída, muestran una fuerza bactericida mayor que la de los compuestos que no han sido preparados con la hiel de buey completamente saturada.

195. Con fines de ilustración ofrecemos a continuación varios métodos preferidos de preparación de los compuestos que ofrece el presente invento. Como es natural, varias de las diferentes operaciones descritas podrán modificarse en cuanto a sus relaciones cuantitativas, etc., dentro de lí-

200.



mites razonables, sin que haya desviación ni del espíritu ni de los alcances del invento mismo.

205. EJEMPLO 1.- Se mezclan y diluyen 1 parte de ácido glicocólico y 3 partes de ácido taurocólico en 10 partes de disulfuro de carbono. A esta solución se añaden 2 partes de yodo. Se evapora el solvente, y el polvo seco que resulta es soluble en agua.

210. EJEMPLO 2.- Se disuelven 3 partes de hiel de buey seca en 20 partes de agua que se está calentando. Después de enfriarse la mezcla a la temperatura del local, se añade una parte de yodo con agitación constante. Se deja en reposo la solución por varios días bajo temperatura moderada, agitándola repetidamente. Se leañade agua para poner la solución con la deseada proporción de yodo.

215. EJEMPLO 3.- En 15 partes de alcohol de 95% se disuelven 2 partes de hiel de buey purificada en alcohol, y se añade una parte de yodo. Tan pronto como se disuelve completamente la hiel de buey se agrega agua o alcohol hasta poner la solución con el tanto por ciento deseado de yodo.

220. EJEMPLO 4.- Se disuelve en 4 partes de disulfuro de carbono una parte de hiel de buey seca purificada por solución en alcohol y precipitación en éter. A la solución se añade una parte de yodo y se elimina después el solvente por evaporación. El polvo color castaño que resulta es soluble en agua y en alcohol.

225. EJEMPLO 5.- Se muelen en un mortero o en un molino de bolas o guijas 6 partes de hiel de buey cruda con una parte de yodo. El polvo de color castaño que resulta se disuelve en agua o alcohol hasta que quede con la proporción deseada de yodo.

230.



El material que se obtiene en la forma de un polvo de color castaño, como se ha descrito, podrá disolverse en agua o alcohol, para producir soluciones extemporáneas o de almacén, de cualquier fuerza deseada.

235.

N O T A

Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Un procedimiento para la obtención de germinicidas", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes, que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de reacer la propiedad y explotación exclusiva:

240.

1.- Un procedimiento de obtención de compuestos de ácidos glicocólico y taurocólico con halógeno, que se caracteriza por añadirse a una solución de cualquiera de dichos ácidos cierta cantidad de halógeno en exceso sobre la que se requiere para la saturación química del ácido empleado, comprendiendo el halógeno cuando menos una parte de yodo, virtualmente como se ha descrito.

245.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual es yodo todo ese halógeno.

250.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, que se caracteriza por añadirse el yodo a una solución de ácido glicocólico puro en alcohol absoluto, y por precipitarse el ácido en la forma de un polvo color castaño soluble en alcohol y en disulfuro de carbono, virtualmente como se ha descrito.

255.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 2, que se caracteriza por disolverse ácido taurocólico puro y yodo en alcohol o en disulfuro de carbono, y por evaporarse el



260. solvente para producir un polvo color castaño soluble en agua y en alcohol, virtualmente tal como se ha descrito.

5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones que preceden, que se caracteriza por mezclarse juntos los productos de ácidos glicocólico y taurocólico para formar un producto final soluble en agua, virtualmente como se ha descrito.

265.

6.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones que preceden, que se caracteriza por el empleo del extracto comercial de hiel de buey como origen de los ácidos glicocólico y taurocólico, virtualmente como se ha descrito.

270.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, que se caracteriza por purificarse el extracto de hiel de buey antes de utilizarlo como origen de producción de los ácidos glicocólico y taurocólico, virtualmente como se ha descrito.

275.

8.- Un procedimiento para producir compuestos germinicidas que contienen yodo y ácidos biliares naturales.

9.- Un procedimiento para la obtención de germinicidas.

Consta la presente memoria de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, a 24 de Marzo de 1937.

WILLIAM R. WARNER & CO., INC.

p.a. JAIME ISERN

D. D.