

186359

P - 7. 175.-

O. Gaudin 4.-



1949

186359

24 JUN. 1949

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de OLIVIER GAUDIN, de nacionalidad francesa, residente en 113, Boulevard Bineau, Neuilly-sur-Seine, (Sena), Francia, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE PRODUCTOS TERAPEUTICOS"

-----

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar sales que poseen propiedades especiales a partir de ácidos orgánicos.-

Investigaciones anteriores han demostrado que  
5 ciertos aniones de ácidos combinados con alcaloides o con bases anestésicas aumentaban la acción de los últimos e in-



186359

crementaban su penetración por las células vivas.- Tam-  
bien se ha demostrado que existe una diferencia esencial  
a éste respecto entre los ácidos minerales y los ácidos  
orgánicos (véanse particularmente a este respecto las Pa-  
5 tentes francesas número 789.156 y 815.220 presentadas res-  
pectivamente, el 2 de Abril de 1.935 y el 3 de Marzo de  
1.936 por Jean Lucien Régnier y las Patentes de Adición  
número 46.773, 48.355 a la primera de dichas Patentes fran-  
cesas y el número 48.815 a la segunda).-

10 El solicitante ha investigado si los cationes  
no representarían asimismo un papel importante en la acti-  
vidad de sales vivas de ácido que satisfacen y en su pene-  
tración a través de las células y tejidos vivos.-

15 El invento hace uso del descubrimiento por el  
Solicitante del hecho de que ciertas sales de ácidos or-  
gánicos y, particularmente, del ácido salicílico, poseen  
propiedades muy diferentes según los cationes usados.-  
Estos cationes básicos ejercen entonces en particular un  
poder de acción como vehículo por los tejidos vivos (hom-  
20 bres, animales, plantas).- El invento utiliza este descu-  
brimiento para obtener resultados inesperados particular,  
pero no exclusivamente, en el caso de la industria cosmé-  
tica y para otras muchas aplicaciones igualmente importan-  
tes que aparecerán de un modo claro para los técnicos.-

25 En particular, las sales de ácido salicílico y  
de sus derivados con ciertas aminas y, particularmente,  
con aminas alifáticas solubles en agua, tienen una acción



22 DIC. 1948

186359

muy reforzada y poseen una penetración celular o cutánea de aproximadamente 300 a 800% de la de un salicilato de una base mineral (sodio) o de un ester-sal de metilo obtenido de ácido salicílico.- Además, ciertos de estos derivados  
5 que poseen interesantes propiedades desde los puntos de vista considerados son notablemente bien tolerados por los tejidos vivos.

Esta acción de los cationes ha sido estudiada por los solicitantes y sus colaboradores (véase "Comptes rendus"  
10 de las sesiones de la Society of Biology - Tomo CXLII, Junio 1948, página 819 y "Comptes rendus" de las sesiones de la Society of Biology - Tomo CXLIII, Junio 1948, página 822).

El solicitante ha determinado la influencia de la ionizabilidad de las sales saliciladas, estudiando, como  
15 comparación, un compuesto salocilado no ionizable, el salicilato de metilo, y un compuesto ionizable con catión mineral, el salicilato sódico; y el solicitante ha comprobado por una serie de ensayos, con conejos y personas, que la penetración por la piel y los tejidos varía considerable-  
20 mente de acuerdo con el tipo de cationes usado.

Los primeros experimentos se han hecho sobre diversas series de conejos cuyo pelo había sido afeitado sobre una superficie de 15 X 15 cm.- La piel desnuda se friccionó hasta que se consiguió la penetración completa  
25 con un preparado usando salicilato sódico para el primer grupo de conejos, salicilato de metilo para el segundo grupo y varios salicilatos amínicos a estudiar para los otros



186359

grupos de conejos.- Estas sustancias en concentración equimolecular se incorporaron a un excipiente normal usando estearato glicólico, aceite de parafina y agua.- La cantidad de ácido salicílico usado es exactamente la misma para cada animal.- Los animales sobre los cuales se experimentaba estaban protegidos por medio de una cubierta, para evitar la absorción por la lengua; la penetración a través de la piel y de los tejidos se evidenció midiendo la eliminación por la orina.- Para cada conejo se recogió la orina durante 48 horas y el ácido salicílico total se midió por procedimiento colorimétrico.

Los resultados obtenidos se indican en la tabla siguiente.

		Porcentaje de ácido salicílico eliminado en la orina.	
15	Cación mineral Ionizable.	Salicilato sódico.	9.48%
20	Ester-sal orgánico no ionizable.	Salicilato de metilo	13.08%
25	Cationes orgánicos ionizables.	Salicilato dietilamínico.	41.16%
		Salicilato monoetilamínico.	34.60%



186359

Salicilato monometilamínico.	10.7%
Salicilato dimetilamínico	27.5%
Salicilato propilamínico	20.3%
Salicilato monoetanolamínico	23.5%
Salicilato dietanolamínico	19.0%
Salicilato trietanolamínico	15.6%

5  
10  
Resulta, entre otras cosas, de la tabla que antecede que el catión mineral ionizable es muy poco favorable a la penetración a través de la piel, que el ester-sal orgánico no ionizable (salicilato de metilo) es también poco favorable, pero que ciertos cationes orgánicos ionizables entre las aminas alifáticas facilitan la permeabilidad a través de la piel y de los tejidos un una forma completamente inesperada.

15  
Resulta también de esta tabla que el ión salicílico administrado en forma de salicilato de dietilamina posee una fuerza de penetración que es de 300 a 400% de la de la sal s-ódica o del correspondiente ester-sal de metilo.

20  
El solicitante ha repetido los mismos ensayos sobre una serie de cinco pacientes hospitalizados (mujeres de 23 a 54 años de edad) sin lesión renal ni cutánea.- Los resultados obtenidos están perfectamente de acuerdo con los mencionados antes.- La cantidad media de ácido salicílico encontrado en la orina de 48 horas durante es-  
25  
tos cinco experimentos es como sigue:



186359

Acido salicilico { Salicilato sódico 21 mgr.  
{ Salicilato de metilo 45,7mgr.  
{ Salicilato dietilamínico 126mgr.

5 Ha de observarse que el salicilato trietilamínico y el salicilato trimetilamínico son muy poco solubles en agua y no se prestan bien por sí mismos a estos experimentos.

10 La penetración celular de estos varios derivados salicilados ha sido estudiada de acuerdo con la técnica de R. Collander y E. Virtanen (véase "Protoplasma" 1938, tomo 31, página 499) sobre células de algas.- Los resultados obtenidos son como sigue, tomando como unidades de referencia la permeabilidad a través de células para el salicilato sódico;

		Coefficiente de penetración celular
15	Salicilato sódico	1
	Salicilato monoetilamínico	4
	Salicilato dimetilamínico	6
	Salicilato monoetilamínico	7
20	Salicilato dietilamínico	8
	Salicilato propilamínico	8
	Salicilato monoetanolamínico	1, 25
	Salicilato dietanolamínico	0. 5
	Salicilato trietanolamínico	1. 75

25 La comparación de estos resultados con los procedentes demuestra la importancia del progreso conseguido por el presente invento.-



186359

La penetración celular para el salicilato dietilamínico es de 800% aproximadamente de la del salicilato sódico.-

5 Por el contrario, la penetración celular del salicilato monoetanolamínico y del salicilato trietanolamínico no son sensiblemente mayores que la del salicilato sódico.- La penetración del salicilato dietanolamínico es incluso mas baja.-

10 Estos experimentos han confirmado que los cationes desempeñan un papel importante en la permeabilidad de la membrana celular con respecto a derivados salicilados.- Estos resultados son bastante análogos a los antes indicados para la permeabilidad de las células y los tejidos sobre hombres y sobre animales.- Es, por consiguiente un  
15 fenómeno general.- En particular, el salicilato dietilamínico posee un coeficiente de penetración a través de la célula de alga que llega al 800% del del salicilato sódico; este coeficiente es de 450% para la permeabilidad de piel y tejido con hombres y conejos.-

20 Las sales amínicas consideradas pueden prepararse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos siguientes:

Primer procedimiento: Neutralización directa del ácido por medio de amina en solución en agua;

25 Segundo procedimiento: Acción de la sal sódica del ácido considerado sobre el clorhidrato amínico;

Tercer procedimiento: Acción del ácido sobre la



186359

amina en un disolvente que no disuelva la sal amínica obtenida: para el salicilato dietilamínico puede usarse cloroformo.-

5 A modo de ejemplo no limitativo el solicitante ha comprobado que es adecuado para preparar salicilato dietilamínico por calentamiento de:

1,300 gramos de ácido salicílico,

1,000 id de dietilamina.

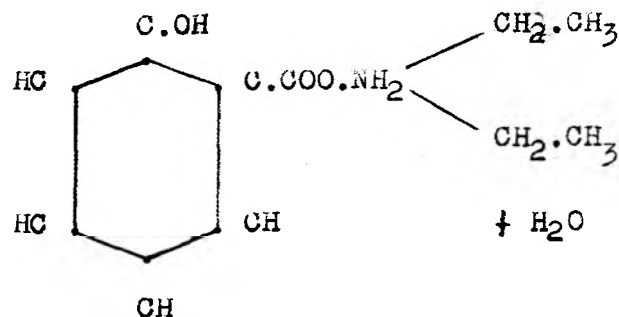
disueltos en agua (2,000 gramos) en recipiente cerrado.-

10 La temperatura se lleva a 80° C. durante, al menos, 20 minutos, con agitación.-

15 La solución puede concentrarse calentando al aire y abandonando luego para la cristalización, y los cristales pueden purificarse por cristalización en agua, alcohol y ester.-

La nueva composición resultante de acuerdo con el presente invento aparece en forma de cristales de salicilato dietilamínico que son blancos y funden a 100-101° C.

20 Los cristales incluyen 1 mol de agua; la fórmula desarrollada es





186359

El salicilato dietilamínico carece en absoluto de olor.- Su sabor es ligeramente amargo y luego dulce.- Es muy soluble en agua (3 partes en 1 de agua) y menos soluble en lípidos (una parte en 100 de lípidos).-

5 Los ejemplos que anteceden no son limitativos.- Sería posible multiplicarlos sin modificar el espíritu del presente invento y se entenderá bien que los preparados y los modos de empleo de sales amínicas que no se citan, pero que tienen sensiblemente sus propiedades principales  
10 como antes se han descrito, quedan también dentro del alcance del presente invento.- Otras modificaciones y alternativas resultarán evidentes para los técnicos.-

Esta solicitud que corresponde a la presentada en en los Estados Unidos de América, bajo el número 793.513,  
15 con fecha 23 de Diciembre de 1.947, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.-

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años son  
20 los siguientes:



186359

19. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos, caracterizadas por el uso de sales de ácido salicílico con aminas alifáticas solubles en agua con lo cual se obtiene una penetración a través de la piel o de los tejidos vivientes excepcionalmente alta en comparación con la penetración de los salicilatos de base mineral.-

20. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos, caracterizadas porque se preparan sales de ácido salicílico con dietilamina.-

30. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos, según se reivindica en el punto 19, caracterizadas porque dicho procedimiento comprende calentar hasta 80° C en un receptáculo cerrado durante al menos 20 minutos, 1.300 gramos de ácido salicílico y 1000 gramos de dietilamina, concentrar la solución y permitir luego la cristalización.-

40. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos según se reivindican en el punto 19, caracterizadas por la selección del tipo de catión usado a fin de controlar la penetración a través de la piel o tejidos vivientes de dichos productos terapéuticos.-

50. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos, según se reivindica en el punto 19, caracterizadas por la selección de la ionizabilidad de la sal salicilada usada.-



2459

186359

68. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos, según se reivindican en el punto 19, caracterizadas por el uso de sales de ácido salicílico y sus derivados con aminas alifáticas solubles en agua y, al menos, otro ingrediente conocido.-

79.-Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos, según se reivindican en el punto 19, caracterizadas porque comprenden neutralizar el ácido por medio de amina en solución acuosa.-

82. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos según se reivindican en el punto 19, caracterizadas porque comprenden hacer reaccionar la sal sódica de ácido salicílico con clorhidrato de amina.-

99. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos, según se reivindican en el punto 19, caracterizadas porque comprenden hacer reaccionar ácido salicílico sobre una amina en un disolvente que es un disolvente conocido para la sal amínica producida.-

109. Mejoras introducidas en la preparación de productos terapéuticos.-

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.-

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid, 30 Jul. 1949

P. A.

Alberto de Elizaburu

Por