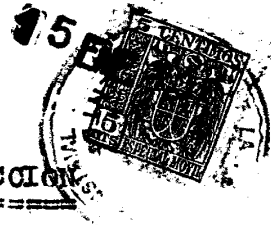


233029



PATENTE DE INTRODUCCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento de preparación de derivados estables
"del adrenocromo con propiedades hemostáticas",

=====

SOLICITANTES: SOCIETE DES LABORATOIRES IABAZ, entidad belga,
domiciliada en 168, Avenue Louis, BRUSEIAS, Belgica.

=====

Es sabido que ciertos productos de oxidación de la adrenalina, poseen una actividad farmacodinámica y especialmente hemostática, análoga a la de la misma adrenalina o a la de sus derivados, tales como la adrenalona. Entre estos productos de oxidación, el adrenocromo o N-metil-3-hidroxi-2,3-dihidro-5,6-quinona-indol se distingue por su eficacia como hemostático a dosis extremadamente reducidas, (del orden de 10^{-6} g. en el conejo) y por su acción más rápida y tan intensa como la de la adrenalina. Con respecto a esta última, tiene

233029

- 2 -



- además la ventaja de no modificar el ritmo cardiaco y de no provocar hipertensión alguna, ni hemorragias internas. Merced a estas propiedades, el adrenocromo convendría por tanto para numerosas aplicaciones terapéuticas, por
5. ejemplo en las intervenciones quirúrgicas, en el tratamiento de hemorragias internas, etc. Desgraciadamente, su gran inestabilidad en solución acuosa o alcohólica, hace imposible, por decirlo así, su utilización en la práctica médica.
10. El adrenocromo se descompone en efecto en 35 minutos en solución acuosa de un pH de 7,3; en 4 minutos en solución clorhídrica al 1% y en 40 segundos en solución amoniaca al 1%.
15. Esta inestabilidad del adrenocromo, debe atribuirse, en orden principal, a la función quinónica del núcleo bencénico de su molécula. Por tanto, los solicitantes se dedican a bloquear la función quinónica.
20. Considerando las ortoquinonas, tales como el adrenocromo, como diacetonas, acuden, para este objeto a reactivos específicos de las cetonas, en este caso más especialmente a los reactivos aminados, representados por las sales de hidroxilamina, de semicarbácida, de fenilhidracina y de distintas nitrofenilhidracinas. Todos estos reactivos se condensan fácilmente con el
25. adrenocromo, formando, por sustitución de uno de los átomos de oxígeno quinónicos, la monoxima, semicarbazona, fenilhidrazona y nitrofenilhidrazonas correspondientes. Estos productos de condensación, mucho menos solubles que el adrenocromo y fáciles de obtener, en estado puro, en
30. forma de cristales, son en efecto mucho más resistentes



que el mismo adrenocromo, con respecto a la transformación o a la descomposición espontáneas. Sus soluciones, incluso muy diluidas en el agua o en otros disolventes, tales como el alcohol etílico, son igualmente de una gran estabilidad. A pesar de su inercia química relativamente grande, conservan, en una medida más o menos pronunciada en cada caso, las facultades hemostáticas preciosas de las soluciones de adrenocromo. Esta comprobación, esencial desde el punto de vista terapéutico, se ha aprovechado por los solicitantes para la preparación de soluciones hemostáticas estables, susceptibles de conservarse en ampollas.

Al experimentar clínicamente los distintos derivados mencionados, se ha comprobado que la intensidad y la especificidad de la acción hemostática difieren de un modo bastante inesperado de un producto a otro.

En la medicación hemostática en el hombre, está especialmente indicada la monosemicarbazona de adrenocromo. Los efectos vasoconstrictores que produce la entroncan en grado tal con el adrenocromo que constituye una especie de forma estabilizada del mismo que hace prácticamente posibles las aplicaciones terapéuticas de éste.

El ejemplo práctico que figura a continuación, aclara la aplicación de este invento al caso particularmente interesante de la mono-semicarbazona de adrenocromo, sin limitarse a la misma. Introduciendo en el modo operatorio indicado y en las proporciones de los reactivos empleados, las modificaciones impuestas por la naturaleza distinta de estos reactivos, se preparan, de modo análogo y sin salir del cuadro de este invento, los agentes hemostáticos estables correspondientes, a base de monoxima, monofenilhidra-

233029

- 4 -



zona y mono-nitrofenilhidrazonas de adrenocromo.

- EJEMPLO - Se agita, durante unos diez minutos, una suspensión de 1 parte en peso de adrenalina y de 2 a 6 partes en peso de óxido de plata, en 150 a 250 partes en peso de alcohol metílico o etílico; se separa por oreo o aireación la solución alcohólica de adrenocromo obtenida y se evapora rápidamente el filtrado a sequedad, a baja temperatura y en vacío. Se tratan de nuevo, por 45 a 55 partes en peso de agua, los cristales rojos de adrenocromo formados y a esta solución se añaden 2 partes de acetato de sodio disuelto en 2 a 3 partes de agua y 2 partes de clorhidrato de semicarbácida disuelto en 2 a 3 partes de agua. Se separa por filtración el precipitado formado constituido por agujas prismáticas de color rojo anaranjado y se le recristaliza en alcohol etílico diluido. Se obtiene 0,3 a 0,4 parte en peso de dihidrato de mono-semicarbazona de adrenocromo, que funde a 203° C. con descomposición.
- La solución acuosa isotonicada de la semicarbazona al 1/10.000 de pH = 7, conservada por ejemplo en ampollas cerradas a la lámpara, es indefinidamente estable y puede administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa.
- Injectada a la dosis de 1 cm³ (0,1 mg.) una hora antes de una intervención quirúrgica, reduce en grado máximo la intensidad y la duración de las hemorragias, sin producir efectos perjudiciales o tóxicos.
- Claro está que, para preparar, de acuerdo con este invento, un derivado hemostático estable de adrenocromo, en forma de monosemicarbazona, no debe usarse necesariamente, como en el ejemplo anterior, un producto obtenido partiendo de la adrenalina, por medio de óxido
5.
10.
15.
20.
25.
30.

233029



- 5 -

de plata. El adrenocromo, fase intermedia inestable entre la adrenalina y la mono-semicarbazona de adrenocromo, puede, por el contrario, prepararse de cualquier otro modo, por ejemplo por oxidación diastásica de la adrenalina.

5.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción, por 10 años en España:

10.

"Procedimiento de preparación de derivados estables del adrenocromo, con propiedades hemostáticas"; caracterizándose por lo siguiente:

15.

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados estables del adrenocromo, con propiedades hemostáticas, caracterizado porque, por condensación con reactivos aminados, específicos de las cetonas, representados por sales de hidroxilamina, de semicarbácida, de fenil-hidracina y de nitrofenilhidracinas, se forman monoxima, mono-semicarbazona, monofenilhidrazona y mononitrofenilhidrazonas correspondientes de adrenocromo, que después de la separación, se recristalizan eventualmente en disolventes apropiados.

20.

25.

2ª.- Procedimiento de preparación de derivados estables del adrenocromo, con propiedades hemostáticas, caracterizado por permitir la obtención de soluciones estables de derivados de adrenocromo susceptibles de conservarse por ejemplo en ampollas y destinados a emplearse como hemostáticos en inyecciones subcutáneas o intravenosas,

30.

233029



- 6 -

poniendo en solución acuosa u otra, isotonizada y regulada, los derivados hemostáticos estables de acuerdo con la reivindicación 1ª.

5,
10. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, que permite la obtención de un agente hemostático estable, especialmente indicado para el hombre, caracterizándose porque se prepara la mono-semicarbazona de adrenocromo, poniéndola, según lo especificado en la reivindicación 2ª, en solución acuosa u otra, isotonizada y regulada.

15. 4ª.- Procedimiento de preparación de derivados estables del adrenocromo, con propiedades hemostáticas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 ENE. 1957

SOCIETE DES LABORATOIRES LABAZ.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P. P.