

AÑO 1958

Expediente núm.



242506

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

242506

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

RAMON RIUS GARRIGA, de nacionalidad
española domiciliado en BARCELONA
calle de Plaza de la Bonanova núm. 6

por:

«PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PREPARADOS SOLUBLES DEL
ADRENOCROMO»

Nº 8041

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES



17 JUN. 1958

242506

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE PREPARADOS SOLUBLES DEL ADRENOCROMO", a favor de DON RAMÓN RIUS GARRIGA, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, Plaza de la Bonanova No. 6.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de preparados solubles del adrenocromo.

- La semicarbazona del adrenocromo posee interesantes propiedades terapéuticas: acorta el tiempo de sangría sin acción coagulante, disminuye la permeabilidad y aumenta la resistencia vascular, tiene acción dinamomuscular porque favorece el metabolismo glucídico del músculo y es capaz de normalizar la presión de la sangre, por lo que es utilizada en el shock y como sustituto del plasma sanguíneo. La oxima del adrenocromo está dotada de características parecidas.
- 5.
- 10.



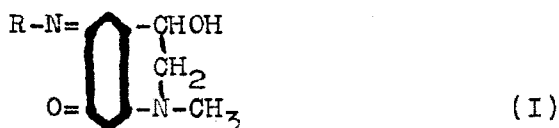
- Estos productos, no obstante, son poco solubles en el agua a 20°C, (cerca de 0.05%), y por consiguiente sólo pueden ser empleados en concentraciones muy diluídas. Para eliminar las dificultades que representa el empleo de las soluciones muy diluídas en la práctica terapéutica, ya se ha sugerido el empleo de agentes solubilizantes tales como el salicilato sódico (patente estadounidense No. 2.581.850) y el benzoato sódico, pero estos agentes presentan algunos inconvenientes desde el punto de vista médico: irritan los tejidos al ser inyectados en los músculos, son tóxicos para la célula hepática y presentan acción antivitaminica K, favoreciendo las hemorragias, o sea que, en realidad, desde el punto de vista médico son agentes antagónicos de la semicarbazona del adrenocromo y de la oxima del adrenocromo.
- 5.
- 10.
15. Ahora bien, se ha encontrado sorprendentemente, que es posible preparar soluciones concentradas de semicarbazona del adrenocromo y de oxima del adrenocromo, utilizables por vía oral o parental, empleando como agentes solubilizantes el naftilamino(1)-sulfonato sódico(4), o productos de condensación de este cuerpo con radicales ácidos orgánicos, por ejemplo el N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4).
- 20.
25. Así pues, constituye uno de los objetos de la presente invención un procedimiento mediante el cual se puede preparar soluciones de adrenocromo en las que esta útil substancia interviene en concantraciones muy superiores a las actualmente posibles, con las consiguientes ventajas inherentes de la reducción del volumen de vehículo necesario para la administración de los productos.
30. Es de notar que el naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) ya ha sido utilizado per se como agente terapéutico capaz de

242506

17 JUN 1951



- acortar el tiempo de sangría y de cohibir las hemorragias, por ser favorable en sumo grado a la naturaleza de la sangre y favorecer los mecanismos de la coagulación. Por otra parte la eliminación del producto se efectúa rápidamente y la tolerancia general es perfecta. Por lo tanto se trata de un producto capaz de coactuar sinérgicamente con la semicarbazona del adrenocromo o con la oxima del adrenocromo, o sea que el efecto conjunto de ambos elementos es superior a la suma de los efectos individuales de los mismos.
- 5.
10. Por consiguiente un objeto ulterior del invento es el proporcionar un procedimiento para la obtención de preparados solubles del adrenocromo por empleo como agente solubilizante para la semicarbazona del adrenocromo o la oxima del adrenocromo, de una substancia, tal como el naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) o productos de condensación de este cuerpo con radicales ácidos orgánicos, por ejemplo el N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4), que aparte de su efecto de solubilización de dichas semicarbazona u oxima del adrenocromo, presenta una capacidad de acción sinérgica con las mismas de modo que se obtiene una combinación muy conveniente desde el punto de vista médico, la cual permite obtener una gama completa de preparados terapéuticos "hechos a medida" en los que resalten más o menos las propiedades peculiares de cada uno de los cuerpos.
- 15.
- 20.
25. De acuerdo con el invento se prepara soluciones de adrenocromo disolviendo un compuesto de fórmula general



~4- 242506

17 JUN 1968



en la cual R significa una agrupación seleccionada del grupo que comprende los radicales -OH y $\text{H}_2\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{H}$, en agua en presencia de un compuesto de fórmula general



(II)

en la cual significan:

- 5. R hidrógeno o el radical de un ácido orgánico alifático de bajo peso molecular seleccionado del grupo que incluye los ácidos fórmico, acético, propanoico y butanoico, aminoacético, fenilacético, benzoico y salicílico, e
- Y un componente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, metales alcalinos o alcalino-térreos, radicales amino y amido, y sales amónicas simples o sustituidas orgánicamente.
- 10.
- 15. Según se ha indicado anteriormente el empleo del naftil-amino(1)-sulfonato sódico(4) o de productos de condensación de este cuerpo con radicales ácidos orgánicos, tales como el N-acetil-naftil-amino(1)-sulfonato sódico permite obtener soluciones de semicarbazona del adrenocromo o de oxima del adrenocromo con concentraciones de estas últimas sustancias mucho más altas que las correspondientes a la solubilidad de las mismas per se en
- 20. agua. No obstante, la invención no queda en ningún modo limitada a la obtención de soluciones de concentración en semicarbazona en oxima del adrenocromo superiores a la normal según se ha especificado. Por el contrario, en los casos en que el naftil-amino(1)-sulfonato sódico(4) o sus productos de condensación sean empleados en construcción sinérgica con el derivado de adrenocromo, no es absolutamente imprescindible emplear las altas
- 25.

242506



5. concentraciones en dicho derivado de adrenocromo que resultan posibles por el empleo del naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) o de sus productos de condensación como agente solubilizante sino que se puede utilizar las proporciones de derivado de adrenocromo más convenientes para obtener el deseado balance sinérgico, aunque estas concentraciones sean inferiores a la correspondiente a la solubilidad normal de la semicarbazona u oxima del adrenocromo.

10. La proporción entre semicarbazona u oxima del adrenocromo y el agente solubilizante puede variar considerablemente según la concentración en semicarbazona del adrenocromo u oxima que se desea obtener, y la temperatura de las soluciones. La proporción de agente solubilizante viene limitada por su propia solubilidad a la temperatura determinada. Siempre que sea posible
15. puede utilizarse el exceso de agente solubilizante que se desee, debido a su propia solubilidad en el agua. Si se utiliza exceso de semicarbazona u oxima del adrenocromo, se puede producir precipitaciones con el tiempo. Las soluciones pueden ser diluidas con agua, o con una solución de agente solubilizante sin que
20. se precipite semicarbazona u oxima del adrenocromo.

Las soluciones preparadas pueden ser suministradas al mercado como tales o bien pueden ser desecadas por cualquier técnica conocida, tal como evaporación a sequedad o secado por atomización eventualmente a presión reducida. El producto resultante es, pues, una mezcla homogénea de sólidos en las proporciones ideales para obtener las soluciones con contenidos deseados de ambos componentes.
25.

Como es natural tanto en el caso de que las composiciones terapéuticas obtenidas sean suministradas en forma de solución como si son vendidas en forma de mezcla de sólidos en pro-
30.

-6- 242506 17 JUN 5



5. porciones determinadas, se puede partir para su obtención, asimismo de una mezcla de sólidos preparada con las proporciones deseadas. Las composiciones secas pueden ser disueltas fácilmente antes de su aplicación a fin de obtener las soluciones correspondientes o aplicadas en forma seca.

10. Como es lógico las soluciones preparadas o las composiciones secas disueltas para su disolución pueden contener adiciones usuales por ejemplo estabilizantes para el naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) o agentes de anestesia local.

15. Una gran ventaja del presente procedimiento consiste en el hecho de que la toxicidad de las nuevas composiciones es inferior a la de las composiciones utilizadas hasta la fecha. Así, la LD50 para la composición semicarbazona del adrenocromo-N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) es de 70 mg; para semicarbazona del adrenocromo-benzoato sódico es de 37 mg, y para semicarbazona del adrenocromo-salicilato sódico es de 45 mg, las tres por kilogramo de ratón, vía endovenosa.

20. La actividad hemostática de estos nuevos compuestos es muy notable.

25. Así, la composición semicarbazona del adrenocromo-N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) acorta de manera notable el tiempo medio de sangría sobre la oreja de conejo, media hora después de la inyección de 50 mg/kg según la técnica de J. Roskam y L. Pauwn (Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap. 57:350, 1937).

No.	Tiempo de sangría		Modificación		
	Antes	Después	En segundos	en %	
1	117.5	34.5	-83	71	
2	87.75	37.25	-50.5	58	
3	99	47.75	-51.25	51.8	
4	104.5	42	-62.5	59.8	
Medias aritméticas		102.18	40.35	61.81	60.15

Desviación Standard: ± 8.15

242506

17



Para facilitar la explicación se cita los siguientes ejemplos no limitativos del alcance del invento.

E J E M P L O 1.

N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4)

5. Se disuelve 40 g de N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) en 100 cc de agua ligeramente calentada. Se añade a la solución 1 g de semicarbazona del adrenocromo que se disuelve, ayudando con un ligero calentamiento en caso necesario. Se filtra.
10. Esta solución puede ser diluída a cualquier grado con agua o con solución de N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4), sin que se produzca ninguna precipitación de semicarbazona del adrenocromo.

Esta solución diluída con agua bidestilada de manera que se obtenga una solución al 10% de N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) y 2.5 mg de semicarbazona del adrenocromo por cm^3 , no produce ningún dolor al ser inyectada intramuscularmente.
15. Se comprende perfectamente que pueden emplearse proporciones mayores de 40:1 en peso de N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) a semicarbazona del adrenocromo, pero también se puede utilizar proporciones más bajas que las indicadas, por ejemplo de 35:1 y aún de 30:1. Sin embargo, no es ventajoso emplear proporciones menores que el 40:1 porque pueden cristalizar si se las mantiene durante largo tiempo a temperaturas inferiores a 10°C . A la proporción de 40:1 las soluciones pueden ser diluídas con agua en cualquier proporción sin que se presente precipitaciones. También pueden ser evaporadas a sequedad, preferentemente al vacío, a $50-60^{\circ}\text{C}$ sin que tenga lugar ninguna descomposición. Esta solución es estable al calor y puede ser
- 20.
- 25.
- 30.

-8-

242506

17



esterilizada por calefacción durante 30 minutos en vapor de agua fluyente.

EJEMPLO 2.

N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) en exceso y con un anestésico local.

5.

Se disuelve 35 g de N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) en 100 cc de agua bidestilada. Se añade a la solución 250 mg de semicarbazona del adrenocromo y se agita hasta disolución. Se disuelve, ahora, 50 mg de clorhidrato de dibucaína (Beta-dietilaminoetilamida del ácido 2-butiloxicinconínico), y se filtra.

10.

En esta solución se notan aún más las propiedades terapéuticas del N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4). En lugar del anestésico citado se puede utilizar otro anestésico conocido para evitar el dolor que produce la administración de la solución concentrada.

15.

EJEMPLO 3.

Naftilamino(1)-sulfonato sódico(4).

Se disuelve 10 g de naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) en 100 cc de agua. A la solución obtenida se le añade 400 mg de semicarbazona del adrenocromo. Se disuelve agitando y se filtra. En esta solución la proporción de naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) a semicarbazona del adrenocromo es de 25:1. Esta solución puede ser diluída con agua en cualquier grado sin que precipite la semicarbazona del adrenocromo.

20.

25.

EJEMPLO 4.

Se disuelve 35 g de N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) en 100 cc de agua bidestilada. Se añade a la solución 250 mg de oxima del adrenocromo, y se procede, por lo demás, igual que en el ejemplo 2.

30.



242506

17 JUN 1956

EJEMPLO 5.

10 g de naftilamino(1)-sulfonato sódico(4) son disueltos en 100 cc de agua. A la solución se le añade 400 mg de oxima del adrenocromo y se procede, por lo demás igual que en el ejemplo 3. El producto obtenido presenta las mismas propiedades.

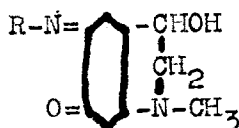
El invento, en su esencialidad, puede ser desarrollado en otras variantes que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

Descrito el invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la obtención de preparados solubles del adrenocromo, caracterizado porque se disuelve un compuesto de fórmula general



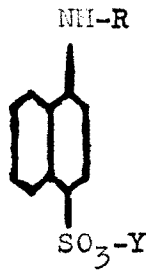
en la cual R significa una agrupación seleccionada del grupo que incluye los radicales -OH y $\text{H}_2\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{H}$, en agua en presencia de un compuesto de fórmula general

- 10 -

17 JUN



242506



en la que significan:

5. R hidrógeno o el radical de un ácido orgánico alifático de bajo peso molecular seleccionado del grupo que incluye los ácidos fórmico, acético, propanoico y butanoico, aminoacético, fenilacético, benzoico y salicílico, e
10. Y un componente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, metales alcalinos o alcalino-térreos, radicales amino y amido y sales amónicas simples o substituídas orgánicamente, incorporando, eventualmente, a la solución así obtenida, un agente de acción anestésica local.
15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una solución acuosa de una sal del ácido naftilamino(1)-sulfónico(4) se disuelve semicarbazona del adrenocromo.
20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en una solución acuosa de una sal del ácido N-acetil-naftilamino(1)-sulfónico(4) se disuelve semicarbazona del adrenocromo.
25. 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque se disuelve en dichas soluciones oxima del adrenocromo.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque la disolución se lleva a cabo hasta saturar las soluciones.

242506



17 JUN 58

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque la sal del ácido naftilamino- o N-acetil-naftilamino-(1)-sulfónico(4) es el naftilamino-(1)-sulfonato sódico(4) o el N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico(4).

5.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la proporción de N-acetil-naftilamino(1)-sulfonato sódico a semicarbazona u oxima del adrenocromo es de 40:1.

8. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la proporción de naftilamino(1)-sulfonato sódico a semicarbazona u oxima del adrenocromo es de 25:1.

10.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque las soluciones son secadas de modo que forman un producto sólido susceptible de ser disuelto directamente antes de su aplicación o aplicado en estado seco.

15.

10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se mezcla ácido naftilamínico sulfónico o un derivado del mismo con la semicarbazona o la oxima del adrenocromo ambos componentes en estado sólido de modo que se obtiene un compuesto seco apto para ser disuelto directamente antes de su aplicación, o aplicado en estado seco.

20.

11. Procedimiento para la obtención de preparados solubles del adrenocromo.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

25.

Madrid, a 17 de Junio de 1958

RAMÓN RIUS GARRIGA

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLÉS
P. P.

tr:mo
mr.