



253169

P A T E N T E  
D E  
I N T R O D U C C I O N

por "METODO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES DE ADRENOCROMO SOLUBILIZADO", a favor de Don ARTURO ESQUEFA SIST, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, Calle Martinez de la Rosa, 34 y 36.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la obtención de ciertas composiciones hemostáticas nuevas.

Más particularmente, el invento que aquí se expone se refiere a composiciones hemostáticas que comprenden una combinación de ciertos derivados de adrenocromo y sales ató-  
5. sicas, de preferencia inyectables y solubles en agua, del ácido para-naftiónico, o sea del ácido 1-naftilamino-4-sulfónico.

En solicitudes anteriores se revelan ciertas combi-  
10. naciones de salicilato sódico y derivados de adrenocromo,



por ejemplo la semicarbazona y la oxima, que constituyen una terapéutica deseable para remediar ciertos tipos de hemorragia. Como se indica en la mencionada patente, la combinación de 25 partes, por lo menos, de salicilato sódico por 1 parte de derivado de adrenocromo da por resultado soluciones estables y/o composiciones secas que contienen concentraciones muy usables de la mono-semicarbazona o la mono-oxima del adrenocromo.

5.

Sin embargo, se había creído que el empleo de salicilato sódico como agente solubilizante era único, ya que numerosos experimentos con materiales químicamente análogos habían dado resultado negativo.

10.

A pesar de eso, en conformidad con el invento que aquí se expone, se ha hecho el asombroso descubrimiento de que sales solubles del ácido para-naftiónico, y en especial la sal sódica, junto con los derivados de adrenocromo, monoxima adrenocrómica y semicarbazona adrenocrómica, forman combinaciones solubles y estables, dotadas del poder, no sólo de parar la hemorragia capilar, sino de incrementar además el contenido de fibrinógeno y el recuento de plaquetas de la sangre.

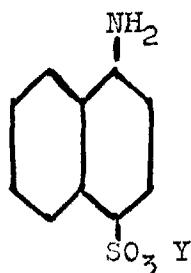
15.

Aunque no se desea limitarse a esa teoría, se cree que la combinación del derivado de adrenocromo y la sal de ácido paranaftiónico posee la naturaleza de un complejo, ya que las meras mezclas secas del derivado de adrenocromo y la sal no dan los mismos resultados que una solución o un material derivado de la deshidratación minuciosa de una solución de la sal del ácido naftiónico y el derivado adrenocrómico.

25.

Las sales de ácido para-naftiónico que se han hallado útiles en conformidad con el invento que aquí se expone, pueden ejemplificarse mediante la fórmula siguiente:

253169



En la fórmula anterior, Y representa de preferencia sodio, si bien pueden utilizarse otras sales inyectable solubles, como por ejemplo potasio o amonio, de manera que Y puede representar los cationes potasio, sodio o amonio. En general, la sal del ácido para-naftiónico debe hallarse presente en la proporción de 20 partes, por lo menos, de sal de ácido naftiónico por cada parte de semicarbazona adrenocrómica o monoxima adrenocrómica.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Para confeccionar la nueva composición a que se refiere el invento aquí expuesto, se prepara en primer lugar una solución de la sal de ácido para-naftiónico, solución que puede ser saturada, y en el caso de la sal sódica dicha solución contiene aproximadamente 10% en peso de la sal sódica. Una solución saturada se disolverá hasta 5 mg aproximadamente por cc. de semicarbazona adrenocrómica o monoxima adrenocrómica a 20°C. Existirán, por consiguiente, en las soluciones terapéuticas eficaces o en las combinaciones secas derivadas de ellas, unas 20 partes en peso de la sal del ácido para-naftiónico por cada parte de derivado de adrenocromo. La solución puede efectuarse a la temperatura ambiente o con ligero calentamiento. Las soluciones pueden diluirse con agua a cualquier grado sin precipitación, o bien, como alternativa, pueden utilizarse para disolver los derivados de adrenocromo soluciones más diluídas de la sal sódica u otras sales del ácido para-naftiónico. En general, puede afirmarse que las soluciones

-4-

253169



inferiores a 1% en peso de la sal del ácido para-naftiónico no son adecuadas o factibles para el uso, pues en soluciones más diluídas del 1% únicamente puede disolverse una cantidad pequeñísima del derivado adrenocrómico.

5. Una vez se han efectuado las soluciones a base de derivado adrenocrómico y las sales antes mencionadas, se las puede evaporar hasta sequedad, por ejemplo por destilación en vacío a temperaturas inferiores a 50°-60°C o, de preferencia, por liofilizado, es decir, congelación rápida y deshidratación en estado de congelación bajo alto vacío. Las soluciones pueden utilizarse como tales para inyección y son especialmente apropiadas en forma de soluciones acuosas que contengan por cada cc. de solución 0,5 mg por lo menos de la mono-semicarbazona adrenocrómica y/o la monoxima adrenocrómica. El material seco puede utilizarse en forma de pastillas, dándole esa forma con los excipientes, cargas y/o adhesivos usuales. En todos los casos las soluciones o combinaciones secas contendrán 20 partes en peso, por lo menos de las sales antes mencionadas del ácido para-naftiónico por cada parte en peso de derivado de adrenocromo.
- 10.
- 15.
- 20.

Los ejemplos específicos que siguen sirven para ilustrar el invento que aquí se expone, pero sin intención de limitarlo.

EJEMPLO 1.

25. A 1 litro de agua destinada se agregaron 100 g de la sal sódica del ácido para-naftiónico. Se calentó y agitó la solución. Luego se añadieron a ésta 5 g de semicarbazona adrenocrómica. Después de remover durante un breve período de tiempo, se obtuvo una solución límpida que contenía por cada cc. de solución 5 mg de semicarbazona adrenocrómica. Se esterilizó
- 30.

253169



esta solución y se la envasó en ampollas estériles en condiciones asépticas. La solución demostró ser estable y pudo inyectarse en dosis de 10 mg o más intramuscularmente sin producir necrosis ni reacciones secundarias indeseables. Esta composición se manifestó particularmente eficaz para combatir la hemorragia de tipo capilar, pero a diferencia de los complejos de salicilato sódico de nuestra patente nº 2.581.850 se observó mayor contenido de fibrinógeno y recuento de plaquetas.

5.

EJEMPLO 2.

10.

Siguiendo las condiciones del Ejemplo 1, se preparó una solución estable que contenía 5 mg por cc. de monoxima adrenocrómica, en vez de semicarbazona adrenocrómica. La combinación resultó igualmente eficaz para combatir la hemorragia.

EJEMPLO 3.

15.

Ateniéndose a las condiciones de los ejemplos 1 y 2, se preparó una solución hemostática estable, que contenía 0,5 mg por cc. de monoxima adrenocrómica o semicarbazona adrenocrómica, mediante la disolución de 0,5 g de semicarbazona o monoxima adrenocrómica en un litro de una solución al 10% de la sal sódica del ácido para-naftiónico.

20.

EJEMPLO 4.

Según los ejemplos 1 y 2 se preparó una solución acuosa hemostática estable, de por lo menos 100 partes en peso de la sal sódica del ácido naftiónico y una parte en peso de hidrazona del ácido isonicotínico del adrenocromo conteniendo tal solución por lo menos 0,5 mg por cc. de hidrazona del ácido isonicotínico del adrenocromo.

25.

EJEMPLO 5.

Cada una de las soluciones de los ejemplos 1, 2, 3, y 4, fué sometida a congelación rápida a temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ .

30.

6- 253169



Luego se expulsó el contenido de agua a una presión de 100 micras de mercurio y a temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , a fin de formar un producto seco. A continuación se formaron tabletas con los productos secos añadiendo a éstos los excipientes y cargas usuales, tales como azúcar de leche (lactosa), almidón, etc, de modo que cada tableta o pastilla contuviera aproximadamente 1 mg del derivado adrenocrómico. Las tabletas demostraron ser eficaces para combatir la hemorragia capilar. Por ejemplo, una dosis normal de 3 a 5 tabletas diarias fué suficiente para dominar varios tipos de hemorragia.

NOTA

Descrito el objeto de la invención se declara no practicado ni divulgado en España, lo comprendido en las siguientes reivindicaciones:

1. Método para la obtención de composiciones de adrenocromo solubilizado, que comprende 20 partes en peso, por lo menos, de una sal atóxica, soluble en agua, del ácido para-naftiónico y 1 parte en peso de un derivado de adrenocromo escogido en un grupo compuesto por la monoxima adrenocrómica y la semicarbazona adrenocrómica, composición que tiene mayor solubilidad en agua que los derivados de adrenocromo por sí solos.

2. Método para la obtención de composiciones que comprenden 20 partes en peso, por lo menos, de una sal atóxica, soluble en agua, del ácido para-naftiónico, escogida en una clase compuesta por las sales sódica, potásica y amónica, y 1 parte en peso de un derivado de adrenocromo, escogido en



el grupo compuesto por la monoxima adrenocrónica y la semicarbazona adrenocrónica, composición que posee mayor solubilidad en agua que los derivados de adrenocromo por sí solos.

5. Método para la obtención de composiciones que comprende 20 partes en peso, por lo menos, de la sal sódica del ácido para-naftiónico y 1 parte en peso de monoxima adrenocrónica, composición que posee solubilidad en agua mayor que la de los derivados de adrenocromo por sí solos.
10. Método para la obtención de composiciones que comprende 20 partes en peso, por lo menos, de la sal sódica del ácido para-naftiónico y 1 parte en peso de monosemicarbazona adrenocrónica, composición que posee solubilidad en agua mayor que la de los derivados de adrenocromo por sí solos.
15. Método para la obtención de composiciones que comprende una solución acuosa de 20 parte en peso, por lo menos, de una sal atóxica, soluble en agua, de ácido para-naftiónico y 1 parte en peso de un derivado de adrenocromo escogido en el grupo compuesto por la monoxima adrenocrónica y la monosemicarbazona adrenocrónica, solución que contiene 0,5 mg, por lo menos, de derivado adrenocrómico por cc.
20. Método para la obtención de composiciones que comprende una solución acuosa de 20 partes en peso, por lo menos, de una sal atóxica, soluble en agua, del ácido para-naftiónico, escogida en la clase compuesta por las sales sódica, potásica y amónica, y 1 parte en peso de un derivado de adrenocromo escogido en el grupo compuesto por la monoxima adrenocrónica y la monosemicarbazona adrenocrónica, solución que contiene 0,5 mg, por lo menos, de derivado adrenocrómico por cc.
25. Método para obtención de composiciones que comprenden una solución acuosa de 20 parte en peso, por lo menos, de
- 30.

253169



la sal sódica del ácido para-naftiónico y 1 parte en peso de monoxima adrenocrómica, solución que contiene 0,5 mg, por lo menos, de monoxima adrenocrómica por cc.

5. 8. Método para obtención de composiciones que comprende una solución acuosa de 20 partes en peso, por lo menos de la sal sódica del ácido para-naftiónico y 1 parte en peso de monosemicarbazona adrenocrómica, solución que contiene 0,5 mg, por lo menos, de monosemicarbazona adrenocrómica por cc.

10. 9. Método para obtención de composiciones que comprende una solución acuosa de por lo menos 100 partes en peso de la sal sódica del ácido naftiónico y una parte en peso de hidrazona del ácido isonicotínico del adrenocromo, comprendiendo tal solución por lo menos 0,5 mg por cc. de hidrazona del ácido isonicotínico del adrenocromo.

15. 10. Método para obtención de composiciones de adrenocromo solubilizado.

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

20. Barcelona, para Madrid, a 22 de Octubre de 1.959.  
ARTURO ESQUEPA SIST.

P. a.

JUAN FERRER MALLAS  
F.F.