



253248

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PRODUCTOS MEDICINA-
LES ESPECIALES", a favor de DON RAMON MARIA RIUS GARRIGA,
de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, Plaza
Bonanova, nº 6.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la obtención de productos medicinales especiales.

Más particularmente la presente invención se refiere
a composiciones hemostáticas comprendiendo una combinación
de ciertos derivados del adrenocromo y, preferentemente, sales
solubles en agua e inyectables no-tóxicas de los compuestos
substituidos en N del ácido para-naftiónico, esto es com-
puestos N-acil substituidos del ácido 1-naftilamino-4-sulfó-
nico.

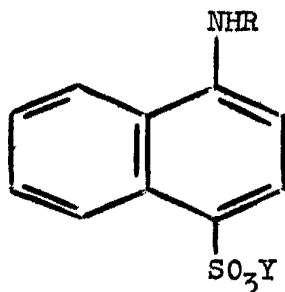
10.

Las sales del ácido para-naftiónico que se han encon-



3248

trado útiles de acuerdo con el presente invento puede ilustrarse por la siguiente fórmula



5. En esta fórmula R es el radical de un ácido orgánico seleccionado del grupo consistente en el fórmico, el acético propanoico, butanoico, aminoacético, fenilacético, benzoico, salicílico 3-oxi-2-naftoico, Y preferentemente representa sodio, aunque otras sales solubles inyectables se pueden utilizar, por ejemplo el potasio o el amonio. Y también puede representar cualquiera de los metales alcalino o alcalino térreo así como radicales amido y amino.

10. Utilizando nuestro N-acil derivado, por ejemplo sal sódica del N-acetil 1-naftilamino-4-sulfónico, se puede preparar con toda facilidad una solución que disuelva el doble o sea 10 mg de semicarbazona u oxima del adrenocromo y no origina ningún precipitado aún a temperaturas inferiores a 15. 10°C.

20. Para preparar las nuevas composiciones de la presente invención, primeramente se prepara una solución de la sal del N-acil derivado del ácido para-naftiónico, pudiendo ser esta solución saturada, conteniendo aproximadamente 35% en peso de la sal sódica del N-acetil derivado, y aproximadamente 15% en peso de la sal sódica del N-butil derivado. Una solución saturada del N-acetil derivado disolverá aproximadamente hasta 10 mg por cc de semicarbazona del adrenocromo o de

253248



oxima del adrenocromo a temperaturas aún inferiores a 10°C. Una solución saturada del N-butil derivado disolverá hasta 5 mg por cc de semicarbazona o de oxima del adrenocromo a 20°C.

5. Estarán por lo tanto presentes en soluciones terapéu-
ticas efectivas, o en combinaciones secas de ellas derivadas,
distintas proporciones en peso de la sal del N-acil derivado
del ácido para-naftiónico al derivado del adrenocromo, de-
pendiendo del N-radical empleado o del derivado de adrenocro-
mo usado. La solución puede hacerse a la temperatura ambiente
10. o con un ligero calentamiento. Las soluciones pueden disolver-
se con agua hasta cualquier grado sin precipitación o en la
alternativa soluciones más diluidas de la sal sódica u otras
sales del N-acil derivado del ácido para-naftiónico pueden
15. utilizarse para disolver derivados del adrenocromo. Así es
muy útil una solución al 20% en peso de la sal sódica del
ácido N-acetil-1-naftilamino-4-sulfónico capaz de disolver
5 mg de semicarbazona del adrenocromo o de oxima del adreno-
cromo por cc con una perfecta estabilidad aún a temperaturas
20. inferiores a 10°C.

- Una vez preparadas las disoluciones del derivado del
adrenocromo y las sales antes mencionadas, pueden evaporarse
a sequedad por destilación al vacío a temperaturas por debajo
de 50°-60°C, o preferentemente por liofilización, esto es,
enfriamiento rápido y deshidratación en el estado de conge-
lación bajo un gran vacío. Las soluciones pueden emplearse
25. como tales para inyección y son especialmente adecuadas en
la forma de soluciones acuosas conteniendo por cada cc de
solución por lo menos 0,5 mg de semicarbazona del adreno-
cromo y/o de monoxima del adrenocromo. El material seco puede
30.



253248

utilizarse en la forma de tabletas, estando formada la tableta con los excipientes usuales, substancias de relleno y/o adhesivos.

Los siguientes ejemplos específicos sirven para ilustrar pero no para limitar la presente invención:

5.

EJEMPLO 1.

10.

A 1 litro de agua destilada se añade 350 gramos de la sal sódica del ácido N-acetil para-naftiónico. La solución se calienta y agita. A la solución se añade luego 10 gramos de semicarbazona del adrenocromo. Después de agitar un corto tiempo se obtiene una clara solución conteniendo por cada cc de solución 10 mg de semicarbazona del adrenocromo. Esta solución se puede cerrar en ampollas y esterilizar por calentamiento durante media hora a vapor fluyente. Esta solución es perfectamente estable y puede inyectarse a la dosis de 10 mg o más intramuscularmente sin producir necrosis o reacciones secundarias desagradables. Esta composición fue muy efectiva para controlar la hemorragia capilar.

15.

EJEMPLO 2.

20.

Siguiendo las condiciones del ejemplo 1 se preparó una solución estable conteniendo 10 mg por cc de mono-oxima del adrenocromo en vez de la semicarbazona del adrenocromo. La combinación fue efectiva de modo parecido para controlar la hemorragia.

25.

EJEMPLO 3.

30.

200 gramos de la sal sódica del ácido N-acetil para-naftiónico se disuelven en 1 litro de agua destilada juntamente con 5 gramos de semicarbazona del adrenocromo. Se obtienen una solución conteniendo 5 mg por cc de semicarbazona del adrenocromo muy útil para ser inyectado sin producir ningún



253248

dolor la inyección y siendo muy activo para controlar la hemorragia.

E J E M P L O 4.

5. 150 gramos de la sal sódica del ácido N-butil para-naftiónico se disuelven en 1 litro de agua destilada. La solución se calienta y agita. A la solución se añade luego 5 gramos de semicarbazona del adrenocromo, agitando hasta disolución. Resulta una solución con 5 mg por cc de semicarbazona del adrenocromo.
10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada 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
15. quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= * =

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

20. 1. Procedimiento para la obtención de productos medicinales especiales, caracterizado esencialmente por el hecho de combinar una sal atóxica, soluble en agua, de un derivado N-acilado del ácido paranaftiónico con un derivado adrenocrómico escogido en el grupo compuesto por la monooxíma adrenocrómica y la mono semicarbazona, resultando mejorada
25. la solubilidad en agua con respecto de los derivados adreno-



253248

crómicos.

5. 2. Procedimiento según la anterior reivindicación 1, en el que, el radical acilo mencionado pertenece a un ácido escogido en la clase constituida por los ácidos fórmico, acético, propanóico, butanóico, aminoacético, fenilacético, benzóico, salicílico, para-amino benzóico y 3-hidroxi-2-naftoico y en que, el derivado adrenocrómico, es escogido en el grupo compuesto por la monooxima adrenocromica y la mono semicarbazona adrenocrómica.
10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que, la sal atóxica soluble en agua, de un derivado N-acilado del ácido paranaftiónico, es escogida en la clase constituida por las sales de litio, sodio, potasio, amonio, mono etanolamina, clacio, magnesio y estroncio, siendo escogido el derivado adrenocrómico en el grupo compuesto por la monooxima adrenocromica y la mono semicarbazona adrenocrómica.
15. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que, la sal sódica del ácido N-acetil-para-naftiónico y la monooxima adrenocrómica, entran respectivamente en la composición según 35 partes en peso de la primera por 1 parte de la segunda.
20. 5. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 3, en el que, la sal sódica del ácido N-acetil-para-naftiónico y la monosemicarbazona adrenocrómica, entran en la composición según proporción de 35 partes en peso de la primera, por una parte de la segunda.
25. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal sódica del ácido N-butanoil-para-naftiónico y la monooxima adrenocrómica, entran en partes en peso, respectivamente de 30 a 1.
30. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3

253248



en el que, en la composición entran por lo menos 30 partes en peso de sal sódica del ácido N-butanoil-para-naftiónico y 1 parte en peso de monosemicarbazona adrenocrómica.

5. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la solución contiene por lo menos 0,5 mg de derivado adrenocrómico por cc.

10. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 en el que la solución, cuando el radical acilo pertenece a un ácido escogido en la clase constituida por los ácidos fórmico, acético, propanoico, butanoico, aminoacético, fenilacético, benzóico, salicílico, para-aminobenzoico y 3-hidroxi-2-naftóico y el derivado adrenocrómico es escogido en el grupo compuesto por la monooxima adrenocrómica y la mono semicarbazona adrenocrómica, la composición contiene por lo menos 15. 0,5 mg de derivado adrenocrómico por cc.

20. 10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, en el que cuando la composición comprende una solución acuosa de una sal atóxica, soluble en agua, de un derivado N-acilado del ácido para-naftiónico, escogida en el grupo constituido por las sales de litio, sodio, potasio, amonio, monoetanolamina, calcio, magnesio y estroncio con un derivado adrenocrómico escogido en el grupo constituido por la monooxima adrenocrómica y la mono semicarbazona adrenocrómica, contiene en la solución por lo menos 25. 0,5 mg de derivado adrenocrómico por cc.

30. 11. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la solución prevista comprende por lo menos 35 partes en peso de sal sódica del ácido N-acetil-para-naftiónico y 1 parte en peso de monooxima adrenocrómica, contiene por lo menos 0,5 mg de monooxima adrenocrómica por cc.

253248



5. 12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la solución que comprende por lo menos 35 partes en peso de sal sódica del ácido N-acetil-para-naftiónico y 1 parte en peso de monosemicarbazona adrenocrómica, contiene por lo menos 0,5 mg de monosemicarbazona adrenocrómica por cc.

10. 13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el cual cuando la solución acuosa comprende a lo menos 30 partes en peso de ácido N-butanoil-para-naftiónico y 1 parte en peso de monooxima adrenocrómica, contiene por lo menos 0,5 mg de monooxima adrenocrómica por cc.

15. 14. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 en el cual, la solución acuosa que comprenda 30 partes en peso, a lo menos, de ácido -N-butanoil-para-naftiónico y 1 parte en peso de monosemicarbazona adrenocrómica, contiene por lo menos 0,5 mg de mono semicarbazona adrenocrómica por cc.

15. Procedimiento para la obtención de productos medicinales especiales.

20. 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.

Madrid, a 16 de Noviembre de 1.959.

RAMON MARIA RIUS GARRIGA.

p. a.

JAIME ISERN

R/pp.