



277020

- 1 -

Memoria Descriptiva

para

una patente de Invención,
por veinte años en España,
a favor de

Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.
(sociedad japonesa)

residente en

Nº 4, 2-Chome, Marumouchi Chiyoda-Ku
Tokio (JAPON)

por:

"MEJORAS EN LA OBTENCION DE COMPUESTOS PARA LA INHIBICION DE LA ACTIVACION Y PARA LA SUPRESION DE LA ACTIVIDAD DE LA PLASMINA".

Sol.pte. EE.UU. Ser. 108.245
Prioridad:(del día 8 Mayo 1961.

Inventores: Fujio Nagasawa
Shosuke Okamoto
(Eiichi Takagi -japoneses-
Mikio Yokoi
Mitsuo Mangyo



277020

El presente invento se refiere a mejoras en la obtención de un nuevo compuesto útil para inhibir la activación de la plasmina y/o la actividad de la plasmina en laboratorio y en vivo. El nuevo compuesto, utiliza ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico como ingrediente activo, teniendo una portentosa acción inhibitoria sobre el sistema de la plasmina y también un excelente efecto terapéutico sobre desórdenes asociados y/o causados por la plasmina activada en vivo, sin toxicidad notable simultánea cuando se aplica.

Un objeto del presente invento es la obtención de un compuesto para inhibir la activación de la plasmina y/o para suprimir la alta actividad de la plasmina en laboratorio y en vivo, en que se utiliza como ingrediente activo el ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico (denominado AMCHA en lo que sigue). Utilizando el nuevo compuesto se consigue un método para inhibir la activación de la plasmina y/o suprimir la alta actividad de la plasmina en laboratorio y en vivo, especialmente en pacientes, por la aplicación de AMCHA como ingrediente activo.

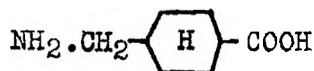
Según el presente invento, AMCHA, el ingrediente activo, se mezcla con algunas clases de portadores o diluyentes que se emplean generalmente en la técnica farmacéutica. Los compuestos pueden adoptar la forma de tabletas, polvos, cápsulas u otras formas de dosificación que son particularmente útiles para ingestión oral; se emplean diluyentes líquidos en condición estéril para usos parentales tales como para inyecciones. Además, el ingrediente activo puede ser utilizado



277020

conjuntamente con otros ingredientes activos utilizados para productos farmacéuticos. Los compuestos pueden adoptar la forma de material activo, es decir, de ingredientes activos del mismo, mezclados con diluyentes sólidos y/o adjuvantes para el tableteado tales como almidón de maíz, lactosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, gomas y/o semejantes. Puede emplearse cualquier otra clase de materiales para tabletas usados en la práctica farmacéutica, si no son incompatibles con dichos ingredientes activos. El material puede ser convertido en tabletas con adjuvantes o sin ellos. Alternativamente, el ingrediente activo con su material adjuvante puede ser colocado en el usual material de cápsulas o material reabsorbible tal como la usual cápsula de gelatina y puede administrarse en aquella forma. En otra ejecución, el compuesto puede ser puesto en paquetes de polvo o puede ser preparado en la forma de suspensión en un material, en que el ingrediente activo no sea soluble. O el ingrediente activo puede ser empleado como unguento mezclando con el mismo cualquier unguento utilizado en la práctica farmacéutica, por ejemplo del tipo de crema de aceite en agua o de agua en aceite.

El AMCHA que tiene la siguiente fórmula general:



es un polvo incoloro que tiene un punto de fusión de 237-238°C (descomposición) y que es soluble en el agua. La solu-



277920

bilidad de AMCHA en agua a 15°C es de alrededor de 25% en peso.

AMCHA se prepara por una reducción catalítica de ácido p-aminometil-benzóico o ácido p-ciano benzóico en presencia de un óxido de platino. AMCHA también es preparado por la reducción de clorhidrato de ácido 4-aminometil benzóico con sodio metálico en amilalcohol.

Con el fin de examinar la acción de los ingredientes activos, AMCHA, se empleó el sistema fibrinolítico, que contiene plasmina espontáneamente activada obtenida de suero de caballo o de suero humano, y la medición del poder antiplásmínico se efectuó mezclando la arriba mencionada fracción de plasmina con fibrinógeno separado de plasma de conejo, añadiendo a la mezcla una cierta cantidad de sustancias, que habían sido diluídas, formando coágulos de fibrina añadiendo trombina a la mezcla arriba indicada, y después midiendo el tiempo requerido para la completa disolución de los coágulos de fibrina incubados a 38°C y comparando dicho tiempo con el de la disolución de coágulos de fibrina de control a los que no se había añadido la sustancia que había de ser medida. Así fué demostrado el poder de inhibir la actividad de la plasmina en sí con una concentración muy baja de AMCHA, esto és, una dilución de 10 veces de la concentración final efectiva de BACA (ácido β -amino-n-capróico).

Otro exámen de la acción de AMCHA sobre el proceso de activación del sistema de plasmina en laboratorio se realizó por medio de la prueba de activación de estreptoquinasa de suero. 0,1 ml. de suero humano fresco, una solución amortiguadora salina de 0,4 ml. de 1/20 de mol de fosfato y 0,1 ml



277020

de solución salina conteniendo 100 unidades de estreptoquina-
sa se mezclaron entre sí en un pequeño tubo de ensayo, que se
colocó en el baño de agua de hielo. Después de cinco minutos
se añadió 0,05 ml. de una solución salina conteniendo 5 unida-
des de trombina y 0,3 ml. de una solución al 0,33% de fibrinó-
geno bovino, al tubo de ensayo. Después la mezcla fué incuba-
da a 25°C y se midió el tiempo requerido para la completa li-
sis de los coágulos formados. Los resultados así obtenidos
presentaron el valor de control. Después se observó la acción
inhibitoria de AMCHA disolviéndole en la arriba mencionada
solución amortiguadora; y se estudiaron las relaciones entre
el retardo del tiempo de lisis y la concentración de AMCHA y
se compararon con EACA. Los resultados se indican en la si-
guiente tabla I.

TABLA I

Tiempo de lisis requerido para la completa
disolución de coágulos de fibrina en el ensayo
de activación de estreptoquinasa de la plasmi-
na con varias concentraciones de AMCHA o EACA.
1. Suero humano (muestra normalizada de suero)

(Sigue la tabla):



277020

Tiempo de lisis										
*Concentración final (g/ml)						6 x	3 x	1,6x	8 x	4 x
Ingre- dientes activos	10 ⁻⁹ (Con- trol)	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵
AMCHA	sec. 652	sec. 600	sec. 641	sec. 728	sec. 955	sec. 1230	sec. 1350	sec. 2205	sec. 3600	sec. 3600
EACA	sec. 660	-	-	-	-	sec. 660	sec. 890	sec. 810	sec. 1642	sec. 3600

* Concentración final de ingredientes activos en la mezcla de reacción (g/ml).

Los resultados mostrados en la Tabla I indican (1) que la concentración más baja de AMCHA en la mezcla de reacción requerida para causar un retardo claro del tiempo de lisis de los coágulos de fibrina fué 10⁻⁹ g/ml., es decir aproximadamente 8 x 10⁻⁹ mol, mientras que la de EACA fué 3 x 10⁻⁷ g/ml. y (2) que la concentración de AMCHA requerida para duplicar el tiempo de lisis de control fué de alrededor de 3 x 10⁻⁷ g/ml., es decir aproximadamente 2 x 10⁻⁶ mol, mientras que la EACA fué de alrededor de 8 x 10⁻⁶ g/ml.

Los resultados arriba mencionados también indican que, cuando se examinan en tubo de ensayo, la acción inhibitoria de AMCHA sobre el proceso de activación de estreptoquinasa del sistema de plasmina del suero humano es evidentemente muy potente, esto es más que diez veces la acción de EACA.



AMC2

277620

En cuanto a la acción de AMCHA sobre el sistema de plasmina en vivo, se hicieron los siguientes experimentos. En los experimentos mostrados en la tabla II, 250 mg, 100 mg y 25 mg de AMCHA o EACA se administraron respectivamente por inyección intravenosa a conejos.

Se tomaron muestras de sangre después por punción en los tiempos mencionados en la Tabla II y las acciones de AMCHA o EACA se midieron por la prueba de activación de estreptoquinasa de la plasmina.

TABLA II

Tiempo de lisis requerido para la disolución completa del coágulo de fibrina en la prueba de activación de estreptoquinasa sobre la plasmina de la sangre en circulación.

Ingre- dientes activos	Curso de tiem- po.	Tiempo de lisis			
		Control	Después de 1-2 horas	Después de 3-4 horas	Después de 5-6 horas
Nombre	Cantidad	seg.	seg.	seg.	seg.
AMCHA	250 mg	1320	>2400	>2400	>2400
EACA	250 mg	1200	>2400	>2400	>2400
AMCHA	100 mg	1080	>3600		1926
EACA	100 mg	900	1950		1884
AMCHA	25 mg	1986	>3600	>3600	2592
EACA	25 mg	1992	2586	2424	2166

5

10



277020

Los resultados en la Tabla II se resúmen como sigue:

5 (1) La administración intravenosa de 250 mg de AMCHA o EACA disueltos en una solución salina produjeron un retardo muy marcado del tiempo de lisis desde una hora a seis horas después de la inyección de dichos ingredientes activos, indicando que AMCHA y EACA ejercieron fuerte acción inhibitoria del mismo orden sobre el sistema de plasmina en vivo cuando se administraron cantidades tan grandes como 250 mg a los conejos.

10 (2) La acción de AMCHA, sin embargo, fué diferente a la ^{de} EACA cuando se administraron 100 mg y 25 mg de estos ingredientes activos por inyección intravenosa a conejos. La administración intravenosa de 25 mg ó 100 mg de AMCHA produjo un marcado retardo del tiempo de lisis, mientras que la de EACA fué obviamente más débil que AMCHA, indicando que AMCHA
15 ejerció una acción más fuerte que EACA sobre el sistema de plasmina en vivo cuando se administró una cantidad tal como 25 mg a los conejos.

20 La acción de AMCHA en vivo se comparó con la de EACA administrando una cantidad tan pequeña de los ingredientes activos como 5 mg por inyección intravenosa al conejo, y los resultados obtenidos de cinco conejos se muestran en la Tabla III.

(Sigue Tabla III):



1952

TABLA III

Animal nº	Nombre	Cantidad	Curso de tiempo	Tiempo de lisis				Efecto inhibitorio.	
				Control	1/2-1 hor.	1/2-2 hor.	4 hor.		6 hor.
			seg.	seg.	seg.	seg.	seg.		
1	AMCHA	5 mg		456	750	588	510	510	existe
2	AMCHA	5 mg		690"	1230"	1080"	990"	840"	existe
3	AMCHA	5 mg		1050"	1968"	1350"	1320"	1170"	existe
4	EACA	5 mg		420	450	450	450	438	ninguno
5	EACA	5 mg		480"	480"	510"	510"	450"	ninguno

En tres conejos, a los que se administró intravenosamente 5 mg de AMCHA, el retardo del tiempo de lisis se confirmó obviamente en cada muestra de sangre, que se tomó desde media hora a seis horas después de la administración de AMCHA; en los conejos, a los que se administró 5 mg de EACA intravenosamente, difícilmente se confirmó ningún retardo de tiempo de lisis, indicando la muy potente acción antiplásmínica de AMCHA en vivo. Esto quiere decir, comparando el peso de los conejos con el peso de pacientes adultos y haciendo un cálculo por los resultados mostrados en las tablas II y III, que se sugiere que la administración de 150 mg de AMCHA a los pacientes puede dar por resultado una clara supresión de fibrinólisis de la sangre y la administración de 750 mg de AMCHA puede detener sustancial-

5

10



1962

1020

mente la fibrinolisis de la sangre.

Se hizo otro experimento administrando subcutáneamente 10 c.c. de una solución acuosa al 10% de AMCHA a un conejo, pesando 2,4 kg (420 mg de ingredientes activos por 1 kg de peso del conejo). La concentración de AMCHA en el suero de la sangre después de 30 minutos mostró su valor máximo, esto es, 50-60 mg/dl de suero. Disminuyó gradualmente con el paso del tiempo; es decir que bajó a la mitad del máximo después de 3 horas, y a un décimo después de 6 horas. La excreción del ingrediente activo de AMCHA en la orina se percibió a razón de 80% después de 24 horas.

Además se realizó un experimento administrando por vía bucal 1,0 g de AMCHA en polvo a un conejo con un peso de 2,4 kg. AMCHA se reconoció en el suero de la sangre 30 minutos después de la administración; la concentración de AMCHA en el suero mostró 20-30 mg/dl de suero desde 30 minutos a 2 horas, disminuyó gradualmente hasta alrededor de 3 mg/dl después de 5-6 horas y permaneció un poco después de 24 horas. En estos casos de administración de AMCHA por vía bucal, la excreción de AMCHA en la orina se percibió en su forma original a razón de alrededor de 60% en dos días y 10% en los siguientes dos días.

Así, los resultados de la absorción y excreción de AMCHA administrada por vía parental o bucal indican que la excreción de AMCHA es bastante rápida, por lo que no necesita considerarse ningún trastorno por acumulación de AMCHA en el cuerpo vivo.



277020

Los resultados de la administración de AMCHA por via bucal indican que la velocidad de absorción fué muy rápida y que la alta concentración de AMCHA apareció en la sangre poco después de la administración, demostrando la ventaja de la administración por via bucal de AMCHA a los pacientes.

Por otra parte se realizó un exámen de toxicidad de AMCHA y se demostró claramente que AMCHA no era tóxico. En todos los cinco casos de inyectar intravenosamente una solución acuosa a 5% y 10% de AMCHA a razón de 1 gr. de AMCHA por 1 kg del peso de un ratón, no se observó ninguna toxicidad y todos los ratones estuvieron vivos. Y en el caso de inyectar intravenosamente una solución acuosa de 5% de AMCHA a razón de 40 mg. de AMCHA por 1 kg del peso del conejo, continuamente durante doce dias, una vez al día, los conejos se sacrificaron después de un plazo de nueve dias, y la anomalía de órganos se examinó histo-patológicamente.

La observación microscópica de las preparaciones del cerebro, cerebelo, hipófisis, corazón, pulmón, hígado, páncreas, bazo, riñón, glándula adrenal, testículo, ovario, útero y glándulas linfáticas mesentéricas, demostró que muy poco o ningún trastorno se había producido por la repetida administración de AMCHA.

Los resultados arriba citados sugieren que, en el caso del cuerpo humano, es seguro dar 50-60 gr de AMCHA por dosis y, por lo tanto, en lo que concierne a la dosificación, no hay ningún trastorno en absoluto, y que una dosis



77020

tal como 50-60 gr. de AMCHA es bastante mayor que 150-750 mg de AMCHA que es eficaz para suprimir o detener la activación del sistema de plasmina en la sangre cuando se aplica.

5 Los siguientes experimentos con animales se destinaron a examinar la acción de AMCHA en aquellos desórdenes del organismo vivo que se produjeron experimentalmente por la activación de plasmina en sangre o localmente.

10 1. La acción de AMCHA sobre la tendencia a la hemorragia de un perro producida con la activación experimental de plasmina en sangre.

15 A. 50 c.c. de suero humano, que se sometió a la absorción de Castelani con células rojas de sangre ^{de}perro, se administró intravenosamente al perro, con la esperanza de que la sensibilidad de la sangre de perro a la sangre de estreptoquinasa aumentase en una extensión tal como 1.000 veces. (Originalmente la sangre de perro no tiene ninguna o solo tiene ligera respuesta a la estreptoquinasa).

20 B. Por otra parte, se practicó una incisión en la piel del perro en una longitud de 10 cms y se abrió la superficie de la herida. Se colocó junto a la superficie de la piel un papel de filtro de un determinado tamaño y peso. Después de 30 segundos se sacó, y la cantidad de sangre absorbida se calculó pesando el papel de filtro con la sangre. Así se registró cada 5 minutos la cantidad de sangre vertida.

25 C. Después, una solución salina conteniendo 10.000 u - 30.000 u de estreptoquinasa se administró intrave-



7720

nosamente al perro, dando por resultado la fuerte activación de la plasmina en sangre.

5 D. Acompañada de la mencionada activación de plasmina en sangre, se observó un aumento muy marcado de la hemorragia en tal extensión como varias veces más que diez veces, mostrando la representación experimental de la "grave hemorragia" con acción de plasmina (que puede ocurrir a pa-
10 cientes en operaciones quirúrgicas o en accidentes. Véase S. OKAMOTO, The Keio Journal of Medicine, Vol. 8 Nº. 4, p. 211, 1959).

15 E. La administración intravenosa de AMCHA de 100mg - 250mg a perros en estos experimentos se encontró como eficaz para suprimir la actividad de plasmina en sangre. Al mismo tiempo comenzó a disminuir la tendencia incrementada a la hemorragia observada en la herida incisa y pronto después volvió a ser casi normal.

20 La evidencia obtenida de los experimentos aquí mencionados indicó que la aplicación de AMCHA a aquellos trastornos (donde la actividad de plasmina en sangre fué muy alta y la tendencia a la hemorragia también se incrementó obviamente) puede dar por resultado efectos terapéuticos.

25 2. Acción de AMCHA sobre el incremento de permeabilidad de la piel de conejo producido por la activación de plasmina. Una solución de azul de tripano se administró primero intravenosamente a conejos. Poco después una mezcla de reacción, hecha de plasminógeno humano, estreptoquinasa y fibrinógeno, se inyectó subcutáneamente a la piel afei-



277620

tada de conejos, y la difusión del tinte de la sangre al tejido, causada por la inyección de la mezcla de reacción, se observó y registró por fotografía de color. También se tomaron los controles apropiados.

5

Los resultados obtenidos indicaron que la inyección de la mencionada mezcla de reacción dió por resultados el más marcado incremento de permeabilidad del tinte. Cuando se agregó 1-10 mg de AMCHA a la mezcla de reacción (hecha de plasminógeno, estreptoquinasa y fibrinógeno) antes de la inyección subcutánea, el efecto incrementador de la permeabilidad de la mencionada mezcla de reacción fué obviamente inhibida, indicando el marcado efecto de supresión de AMCHA sobre el incremento de permeabilidad que podía producirse por el sistema de plasmina.

10

15

La evidencia obtenida de los mencionados experimentos indica que la aplicación de AMCHA a aquellos trastornos (donde la permeabilidad local es incrementada y se activa localmente el sistema de plasmina) puede dar por resultado efectos terapéuticos.

20

Los resultados clínicos muestran el valor indiscutible del compuesto obtenido según el invento, que contiene sustancias sintéticas antiplasminicas, es decir AMCHA, como un ejemplo de sustancias para combatir la acción de la enzima patológica proteolítica, esto es plasmina.

25

Los compuestos preparados de acuerdo con el presente invento se ha encontrado que son notablemente eficaces contra enfermedades exudativas de la piel agudas, tales como eczema exudativo agudo de origen alérgico, urticaria que



1362

277620

aparece después de transfusión de sangre, hemorragia tal como de las encías, hemorragia subcutánea a modo de manchas, que aparece en leucemia o en anemia aplástica, hemorragia del útero causada por la disolución del útero y algunos otros tipos de hemorragia, y cualquier clase de trastornos causados por la aplicación de drogas plasmínicas tales como estreptoquinasa.

El compuesto de ingredientes activos obtenido según el presente invento se utiliza generalmente por el siguiente método de aplicación, En el caso de que los ingredientes activos se usen como inyección, es adecuada una solución parenteral estéril, conteniendo 0,1 - 25%, más preferiblemente 2-20% de concentración de ingredientes activos, para inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. Para inyección subcutánea, 2-5 c.c. de la solución al 5% se emplea cada vez. Para inyección intramuscular se emplea una solución de 2-5 c.c. del 1-10%, preferentemente una solución al 5%. Y para inyección intravenosa, se utiliza una solución del 2-20%, preferentemente 5 cc. de una solución al 5% ó 2-3 cc de una solución al 10%. La solución de cualquier concentración intermedia también es buena. El uso de 1-5 gm. por día de los ingredientes activos se administra oralmente, se administrará 0,1-2 gm. preferentemente 0,5-1 gm en una dosis. Cuando se utilice tabletas, polvos, cápsulas u otras formas de dosificación, una cantidad significativa de material sólido, que se adopte farmacéuticamente como excipiente, se mezclará con los ingredientes activos, sustancialmente más de



277020

0,01% en peso. Los ingredientes activos pueden aplicarse tópicamente como unguento contra enfermedades de la piel y entonces se obtendrá un resultado satisfactorio. En éste caso, se emplea 0.1-10%, preferentemente 2-5% de los ingredientes activos en el unguento. Como base puede emplearse unguentos de emulsiones en general usados farmacéuticamente, de un modo más especial, tipos de aceite en agua y de agua en aceite de unguentos de emulsión. Puede obtenerse un mejor resultado por el uso concurrente, como aplicación tópica e inyección intravenosa, de los ingredientes activos, que por el solo uso de la aplicación tópica.

Para inhibir o suprimir la hemorragias de heridas incisas o lesiones, puede usarse también tópicamente en riego y/o lavado continuo o discontinuo, una solución parenteral estéril con 0,1 - 20%, preferentemente 2-5% de concentración de ingrediente activo.

El uso de 0,1 - 10,0 g. por día de AMCHA será eficaz contra muchas clases de enfermedades. El uso de más cantidad por día, o el uso de cada día consecutivamente no dará ninguna toxicidad.

Entre muchos ejemplos, que muestran el efecto anti-plasmínico de AMCHA en el organismo vivo y la utilidad del mismo, se describe cierto número en lo que sigue. Sin embargo, debe advertirse que el efecto de los compuestos del presente invento no está limitado a la descripción arriba indicada ni a los ejemplos siguientes.



277020

EJEMPLO 1.-

Una mujer de 42 años, que tenía brote de fusca continuamente durante algunos meses fué diagnosticada como padeciendo hemorragia climatérica en el primer exámen. El resultado del exámen de la sangre venosa efectuado el mismo día demostró que estaba acelerada toda la lisis de los coágulos, indicando una mayor actividad de plasmina de la muestra de sangre venosa.

Después 5 cc. de una solución al 5% de AMCHA se inyectó intravenosamente una vez al día durante tres días, y se continuó la observación en consulta.

La hemorragia pareció disminuir después de la segunda inyección. Después de la tercera inyección, la hemorragia cesó completamente y la actividad de plasmina de la muestra de sangre venosa volvió a lo normal. No se hallaron efectos desfavorables secundarios.

EJEMPLO 2.-

Una mujer de 35 años que tenía secreciones hemorrágicas fué diagnosticada de sufrir de metropatía hemorrágica después de un exámen detenido. Se inyectó intravenosamente 5 cc. de una solución al 5% de AMCHA una vez al día durante tres días.

A las dos inyecciones de AMCHA, la hemorragia disminuyó y cesó completamente después de la tercera. No se halló ningún efecto secundario desfavorable.

EJEMPLO 3.-

Una mujer de 20 años de edad, que tenía secreciones hemorrágicas, fué diagnosticada como de sufrir de me-



277020

tropatía hemorrágica en un exámen detenido.

Las drogas mixtas de hormonas masculinas-femeninas que se utilizan ordinariamente para tratar tales enfermedades, se administraron durante seis días, pero la hemorragia continuó sin mejora alguna.

5 cc. de la solución al 5% de AMCHA se inyectó intravenosamente una vez al día durante tres días. Por medio de dos inyecciones, la hemorragia disminuyó marcadamente y cesó completamente después de la tercera. No se encontró ningún efecto secundario desfavorable.

EJEMPLO 4.-

Durante cuatro días, una mujer de 24 años de edad tuvo una eflorescencia exudativa con fuerte picazón en ambos antebrazos. Se administró un unguento conteniendo hormona sintética de corteza adrenal, pero en vano.

Al primer exámen se observó un hinchazón rojo significativo teniendo una pequeña flictena en el centro y el paciente se quejó de picazón y sensación de ardor. El resultado del exámen de la sangre en aquella época demostró que el fibrinógeno del plasma tenía un nivel más bajo sugiriendo la participación de la acción de plasmina.

El paciente fué hospitalizado y se realizó una cuidadosa observación y un tratamiento con AMCHA.

Una dosis de 5 cc de solución al 5% de AMCHA se administró dos veces al día durante cuatro días sin aplicar ningún otro producto farmacéutico.

Después de veinticuatro horas a partir de la



057-20

primera inyección el aspecto encarnado y la pequeña flictena desaparecieron y también mejoraron los síntomas subjetivos.

5 Veinticuatro horas después de la segunda inyección, el erojecimiento desapareció completamente, pero alguno fué reconocido.

10 Después de veinte días desde la tercera inyección, los síntomas objetivos y subjetivos estuvieron completamente curados. El resultado del exámen de la sangre en en aquel tiempo demostró que el fibrinógeno de plasma tenía un nivel más alto que anteriormente. No se observó ningún efecto secundario en el curso del tratamiento con AMCHA.

EJEMPLO 5.-

15 Un hombre de 40 años que había estado sufriendo de aguda leucemia mieloide tenía hemorragia hipodérmica. El resultado del exámen de la sangre venosa demostró que había disminuido el fibrinógeno del plasma, indicando alta actividad de plasmina; el tiempo de la hemorragia fué más de 25 minutos. 60 mg. de Predonisolona se administraron una vez al día pero no se halló ninguna mejoría en los síntomas. Para el tratamiento de la hemorragia se inyectó intravenosamente una solución de 5 cc. al 5% de AMCHA una vez
20 al día durante ocho días. La administración de AMCHA se realizó en adición a la administración diaria de 60 mg de Predonisolona. Después de ocho inyecciones de AMCHA, había desaparecido la hemorragia hipodérmica. No se observó ningún
25 efecto secundario.



057020

EJEMPLO 6.-

Una joven de 14 años, sufriendo de aguda leucemia mielóide, había tenido frecuentemente ataques de urticaria, lo que ocurría después de transfusión de sangre y continuaba durante algunas horas. El exámen de la sangre indicó que la alta actividad de plasmina era más alta que cuando aparecía la urticaria. Cuando apareció la urticaria, se inyectó intravenosamente 5 cc de una solución al 5% de AMCHA dando por resultado la desaparición de la urticaria en el plazo de una hora. Cuando se administró AMCHA antes de cada transfusión de sangre, no apareció ninguna urticaria. El exámen hemológico de la sangre obtenida en tal caso, mostró que se había suprimido la actividad de plasmina. No se observó ningún efecto secundario.

EJEMPLO 7.-

Una joven de 14 años, sufriendo de anemia aplásica, había sido atacada de urticaria en la cara y en el tronco, lo que ocurría cada vez después de una transfusión de sangre y continuaba durante algunas horas. El exámen de la sangre indicó que la alta actividad de plasmina era más alta cuando aparecía la urticaria. Las tabletas conteniendo 0,5 g de AMCHA compuesta con 0,13 g de almidón de maíz, 0,5 g de lactosa, 0,1 g de talco y 0,01 g de ácido esteárico se administraron oralmente. Después de una hora, se ejecutó una transfusión de sangre, pero no apareció la urticaria. El efecto de AMCHA para evitar la urticaria, que aparecía después de una transfusión de sangre, también se confirmó por transfusiones de sangre.



277020

Cuando se realizó transfusión de sangre sin administración preliminar de AMCHA, la urticaria se manifestó de nuevo.

La administración preliminar de tabletas conteniendo AMCHA según se ha mencionado anteriormente, se reanudó después y se hizo repetidamente. No apareció urticaria en absoluto en ninguna transfusión de sangre.

EJEMPLO 8.-

Una mujer de 25 años de edad, que sufría de purpura, tenía hemorragia hipodérmica. Cuando tenía una menstruación, tal hemorragia aumentaba.

Se inyectó intramuscularmente una solución de 5 cc de AMCHA al 5% una vez al día durante veintidós días. Por el tratamiento con AMCHA desapareció completamente la hemorragia hipodérmica y no reapareció.

El exámen detallado de la sangre del paciente indicó que la disminución del número de glóbulos de sangre y la actividad incrementada de plasmina se consideraron como las dos causas de la hemorragia hipodérmica en estos pacientes.

EJEMPLO 9.-

Una mujer de 19 años de edad, tenía quemaduras en la cara, en ambos brazos y en ambas piernas por la combustión de éter. Las heridas por quemaduras se lavaron inmediatamente con hiamina bajo anestesia general del paciente cubriendo las heridas con gasa de silicona. Al día siguiente, el paciente tenía hematuria y una grave secreción se observó en las lesiones por quemadura. Se inyectó intravenosamente



277620

5 cc de solución al 5% de AMCHA cada cuatro horas. Por dos inyecciones la hematuria había desaparecido completamente, y por diez inyecciones de solución de AMCHA las secreciones habían desaparecido y la superficie de la quemadura se secó. No se observó ningún efecto secundario desfavorable. Con el tratamiento con AMCHA una solución de base de clorofila mezclada con Iloticina se utilizó externamente.

....



277620

N O T A

La presente patente de invención sonsta de las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Mejoras en la obtención de compuestos para la inhibición de la activación y para la supresión de la actividad de la plasmina, en laboratorios y en vivo, caracterizadas por comprender ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-carboxílico y un excipiente farmacéutico.

10 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas por comprender de 0,01 a 99,99 % en peso de ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico, siendo el resto un excipiente farmacéutico.

15 3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas por comprender desde alrededor de 1% á 50% por peso de ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico, siendo el resto un excipiente farmacéutico.

4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el excipiente farmacéutico es agua estéril parenteral.

20 5.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la concentración de ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico en agua estéril parenteral es de 1,0 a 20 % en peso.

25 6.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el excipiente farmacéutico es un excipiente farmacéutico sólido.



277020

7.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el excipiente farmacéutico es una base de unguento de emulsión.

5 8.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la cantidad de ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico es de 0,01 a 10,0 g. por dosis.

9.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la cantidad de ácido 4-(aminometil)-ciclohexano-1-carboxílico es de 0,5 a 1,5 g. por dosis.

10 10.- Mejoras en la obtención de compuestos para la inhibición de la activación y para la supresión de la actividad de la plasmina.

15 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de veinticuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 4 MAY. 1962

CARLOS ROEB

R.E.