

306376

P - 28.047

6 MAR 1965



M<sup>o</sup> 66.609  
U.S. Serial 329.238 et al  
Case A

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

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

formulada el 25 de Noviembre de 1.964, con el núm. 306.376

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CROWN ZELLERBACH CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA"

La presente invención se refiere a productos farmacéuticos y a su preparación y a su empleo en el tratamiento de animales e incluso de seres humanos.

5 De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que los sulfóxidos de dialcohol poseen una utilidad farmacéutica excepcional.

10 La presente invención proporciona, más en particular, una composición farmacéutica que consiste o que contiene un sulfóxido de dialcohol en una forma farmacéuticamente aceptable para una vía de administración deseada. El sulfóxido



de dialcoholo puede estar incorporado en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

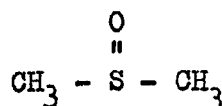
5 La presente invención proporciona, también, un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende llevar un sulfóxido de dialcoholo a una forma farmacéuticamente aceptable para una vía de administración deseada.

10 La presente invención proporciona, además, métodos de tratar animales, incluso seres humanos, como se describe con más detalle en lo que sigue, con un sulfóxido de dialcoholo o con una composición que contiene el mismo.

15 El sulfóxido de dimetilo es el sulfóxido de dialcoholo preferido y la invención será descrita en función de este compuesto, aunque se pueden utilizar otros diversos sulfóxidos de dialcoholo, tales como sulfóxido de etilmetilo, sulfóxido de dietilo, sulfóxido de propiletilo y sulfóxido de butiletilo. El sulfóxido de dimetilo se prefiere particularmente, porque es muy eficaz y tiene una toxicidad muy baja que permite que sea bien tolerado por el sujeto.

20 El sulfóxido de dimetilo es un líquido orgánico neutro, higroscópico, miscible con agua, transparente, que funde a 18°C y que hierve a 189°C. El compuesto está representado por la fórmula:

25



30

El método para su preparación ha sido descrito variadamente, tal como en las patentes de EE.UU. 2.581.050, 2.935.533 y 2.702.824.

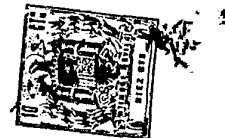
30 6376



De acuerdo con esta invención, una cantidad eficaz y determinada de sulfóxido de dimetilo en una forma farmacéuticamente aceptable o en una composición farmacéuticamente aceptable, puede ser administrada por vía oral, puede ser inyectada o puede ser, más convenientemente, aplicada tópicamente a una región cutánea desde la cual puede ser absorbida por el sistema vascular. Una ventaja particular de la invención reside en que el sulfóxido de dimetilo puede ser aplicado tópicamente a una región cutánea, preferiblemente a una región rica en vasos sanguíneos, de manera que se mejore la absorción.

El sulfóxido de dimetilo puede ser aplicado tópicamente en una concentración del 100%, o puede ser diluido mediante diluyentes farmacéuticamente aceptables, tales como agua o alcohol, para formar soluciones de concentraciones diferentes. Las composiciones que contienen el sulfóxido de dimetilo pueden ser inyectadas por vía intravenosa o por vía intramuscular, pero entonces las composiciones inyectadas serán administradas, preferiblemente, en concentraciones más bajas de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20%. Para su administración oral se prefieren las soluciones acuosas que contienen aproximadamente un 25% de sulfóxido de dimetilo.

Como es natural, es importante que el sulfóxido de dimetilo sea administrado en una forma farmacéuticamente aceptable y purificada. Cuando se utiliza en una concentración inferior al 100%, los diluyentes o los vehículos farmacéuticos deben ser, igualmente, farmacéuticamente aceptables. La cantidad real que se administra debe ser determinada, como es natural, por la experiencia del médico.



El sulfóxido de dimetilo puede ser suministrado completamente puro en una forma farmacéuticamente aceptable en recipientes de un volúmen dado, o en recipientes graduados, o en pequeños recipientes rompibles, tales como ampollas o cápsulas, y estas ampollas graduadas que contienen por ejemplo 15 cc de concentración del 100%, pueden ser suministradas en una forma farmacéuticamente aceptable. La forma farmacéuticamente aceptable será la de sulfóxido de dimetilo suficientemente purificado para que esté exento de agentes extraños y de contaminantes que conducirían a efectos desfavorables. El médico necesita solamente romper una ampolla o recipiente sobre una torunda de algodón o recoger el contenido en una copa para medir medicinas. Este puede ser entonces manipulado o administrado por cualquiera de las vías y de cualquiera de las maneras descritas.

El sulfóxido de dimetilo puede ser incorporado a varias composiciones tales como soluciones, pulverizaciones nasales, cremas, ungüentos, lociones y supositorios farmacéuticamente aceptables. Las cremas pueden contener los ingredientes usuales para obtener una base que tenga alcohol graso, tal como alcohol cetílico, y un emulsificante como el sulfato de laurilo, y agua. Seguidamente, se pueden incorporar diferentes cantidades de sulfóxido de dimetilo, dependiendo de la consistencia final deseada para la crema. Estas pueden ser, por ejemplo, de hasta un 50% en peso, aproximadamente, de sulfóxido de dimetilo. Los ungüentos y las lociones pueden ser preparadas utilizando, por ejemplo, polietilenoglicoles de viscosidades diferentes. Se puede formular otra realización, combinando cantidades aproximadamente iguales, en peso, de ácido esteárico, alcohol cetílico, trietanolamina y monoestereato de glicerina, con agua. Se

306376



podría preparar una forma de supositorio a partir de un polietilenoglicol 4000 de gran viscosidad, agua y sulfóxido de dimetilo, que puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 20% en peso. Se pueden utilizar, para las formas de solución y de pulverización nasal, diversos disolventes aceptables, tales como agua o soluciones salinas isotónicas. El sulfóxido de dimetilo puede estar presente en ellas en diversas concentraciones, por ejemplo, de aproximadamente un 10% hasta aproximadamente un 75%, o superiores.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención han resultado ser eficaces para aliviar el dolor, la inflamación de los tejidos, la artritis y la angustia respiratoria, para inducir diuresis y para tranquilizar a los sujetos animales. Siempre que se haga aquí referencia a los animales, el término incluye a los seres humanos.

Es conveniente proporcionar un método y unas composiciones para aliviar el dolor, en particular con un agente bien tolerado y convenientemente administrado. Algunos analgésicos presentan problemas debido a que son irritantes, tienen un grado de toxicidad inconveniente y tienen medios de administración limitados, por ejemplo, solamente por vía oral o por inyección. La utilidad de cualquier analgésico está limitada si este analgésico tiene solamente una o dos vías de administración, no siendo éstas las más convenientes. Es especialmente conveniente proporcionar métodos y composiciones analgésicas que ejerzan su efecto por administración tópica a una zona castigada por el dolor. De igual manera, algunos analgésicos son bastante específicos en cuanto al tipo y a las zonas de dolor que pueden aliviar.

306376



Un analgésico general es adicionalmente conveniente si tiene aplicaciones para muchos tipos diferentes de síndromes que se caracterizan, al menos en parte, por el síntoma de dolor.

5                   Se ha descubierto que puede ser aliviado el dolor que procede de diversas fuentes, poniendo en contacto una zona relacionada con el dolor con una composición consistente o que contiene sulfóxido de dimetilo. El dolor puede ser aliviado, además, administrando esta composición por  
10                   vías diferentes.

                  Ejemplos de dolores que pueden ser aliviados de este modo, incluyen dolores relacionados con los daños de los tejidos, infecciones, lesiones cariadas de los dientes, estados inflamatorios del oído, varias contracciones musculares, dolores de cabeza y diversas afecciones, tales como  
15                   la pleuritis y el hipo. El sulfóxido de dimetilo puede ser utilizado, también, para aliviar el malestar, tal como el prurito, relacionado con las diversas afecciones dermatológicas.

20                   Se han aliviado diversos grados de dolor en los que el dolor es el síntoma principal o en los que éste es un síntoma de un síndrome que tiene otros síntomas, tales como inflamación, rigidez y contracción muscular. Una gran ventaja del empleo del sulfóxido de dimetilo es que el alivio del dolor puede ser obtenido después de aplicar tópicamente  
25                   el sulfóxido de dimetilo a la zona complicada, en concentraciones que varían desde aproximadamente un 15% hasta un 100%.

                  La cantidad o concentración real de sulfóxido de  
30                   dimetilo utilizada debe ser determinada, como es natural,

306376



5 por los conocimientos técnicos del médico de cabecera que considerará la procedencia del dolor y la zona complicada en el sujeto. Con algunos tipos de dolores, el experto determinará que el sulfóxido de dimetilo debe ser aplicado con una concentración del 100% y en cantidades copiosas, de manera que la zona complicada permanezca humedecida hasta que empiece el alivio. En otras aplicaciones, el profesional puede decidir que solamente es necesario aplicar una vez las concentraciones más bajas de sulfóxido de dimetilo y en  
10 pequeñas cantidades. La toxicidad extremadamente baja del sulfóxido de dimetilo permite que las composiciones que contienen sulfóxido de dimetilo sean administradas oralmente, inyectadas o aplicadas tópicamente. Las inyecciones pueden ser administradas por vía intravenosa o intramuscular, pero  
15 las composiciones inyectadas serán administradas entonces, preferiblemente, en concentraciones más bajas de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20%. El efecto analgésico es probablemente, tanto sistemático como local. El alivio del dolor ha sido apreciado en otras partes del cuerpo  
20 en las que no se había aplicado el sulfóxido de dimetilo.

Los signos y síntomas de inflamación de los tejidos pueden ser aliviados, pudiendo ser estimulada o mejorada la restauración de los tejidos o la regeneración de los tejidos dañados, poniendo en contacto el tejido complicado  
25 con la composición de sulfóxido de dimetilo.

Las diversas inflamaciones de los tejidos animales que pueden ser puestas en contacto con las composiciones de sulfóxido de dimetilo para aliviar los signos y síntomas, son aquéllas que están relacionadas con alguna clase de  
30 lesiones o daños de los tejidos, a las que puede hacerse referencia aquí, colectivamente, como lesiones de los tejidos.



Estas incluyen las lesiones traumáticas y de los tejidos por corte, desgarramiento, aplastamiento, quemaduras y similares; diversos tipos fisiológicos de lesiones, tales como ulceraciones, hematomas y similares; inflamaciones infecciosas, tales como laringitis, conjuntivitis, piorrea y similares; y otras de etiología incierta que implican de algún modo el desgarramiento del tejido animal normal.

Entre los diversos signos observados con la inflamación están el edema o hinchamiento, el eritema o enrojecimiento de la piel, y la sensibilidad al contacto. Un síntoma que se registra con frecuencia es el dolor. Las composiciones de sulfóxido de dimetilo son utilizables para aliviar otros signos y síntomas de inflamación y, adicionalmente, para conducir a una regeneración mejorada de los tejidos después de lesiones tales como las debidas a quemaduras.

Resulta una gran ventaja del empleo del sulfóxido de dimetilo para aliviar la inflamación y regenerar las lesiones de los tejidos mediante la aplicación tópica a la zona complicada, de composiciones farmacéuticamente aceptables en concentraciones que varían en cualquier caso de un 1% a un 100%. Sin embargo, para las aplicaciones típicas se prefieren las concentraciones superiores, tales como por lo menos un 20% aproximadamente y, más frecuentemente, por lo menos un 50% aproximadamente. La cantidad o concentración real de sulfóxido de dimetilo utilizada debe ser determinada, como es natural, por la experiencia del médico, considerando la procedencia de la inflamación, la zona complicada y el sujeto. La toxicidad extremadamente baja del sulfóxido de dimetilo permite que este compuesto sea administrado por vías habituales, tales como por inyección en el tejido inflamado, pero se

306376



logra una gran ventaja mediante la aplicación tópica. Las inyecciones son, preferiblemente un 10% a un 20% de sulfóxido de dimetilo.

5 La artritis es un término utilizado, generalmente, para designas cualquier enfermedad de las articulaciones y este término debe ser aplicado particularmente a las enfermedades de las articulaciones que están inflamadas. Entre los signos y síntomas que se presenta, generalmente, en una articulación artrítica se encuentran el dolor, la sensibilidad y la rigidez. Generalmente, los signos se observan y los síntomas se presentan. Como estos síntomas y signos van asociados a un gran malestar e incluso a una inmovilidad, es muy conveniente un nuevo método y una nueva composición para aliviarlos. Se desea, aún más, que cualquier composición para reducir o eliminar la gravedad de estos signos y síntomas sea bien tolerada y tenga un nivel de toxicidad muy bajo. Las composiciones que pueden ser administradas conveniente y sencillamente son, también, ventajosas.

10

15

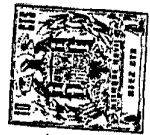
Se ha descubierto que los signos y síntomas asociados a las articulaciones artríticas pueden ser aliviados mediante la administración de una cantidad eficaz de sulfóxido de dimetilo en una forma farmacéuticamente aceptable. Este compuesto puede ser administrado a la zona complicada mediante la inyección del sulfóxido de dimetilo a través de los tejidos directamente en la articulación. Una ventaja particular de la invención reside en que el sulfóxido de dimetilo puede ser administrado por aplicación tópica del compuesto a la región cutánea de la articulación afectada. Esta es una ventaja evidente debido a que la inyección es frecuentemente una experiencia emocional desagradable que con frecuencia hace difícil

20

25

30

306376



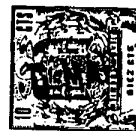
cil su administración por esta vía.

Entre los signos aliviados después de la administración del sulfóxido de dimetilo están la limitación del movimiento, la deformidad y la crepitación, lo cual es una sensación de ruido rechinante que resulta del frotamiento entre sí de las superficies opuestas de la articulación. La hinchazón es también un signo que se observa con frecuencia, y puede ser provocada por la acumulación, dentro del espacio de la articulación, de un fluido, un edema subcutáneo, un derrame localizado o un abultamiento óseo. Los síntomas que se presentan y que son aliviados son, generalmente, el dolor y la rigidez.

Hay ciertas clases de artritis reconocidas que pueden diferir algo en sus signos y síntomas, o que pueden tener una etiología u origen diferentes. En cualquier caso, los síntomas y signos precedentes se encuentran, generalmente, en estas clases de artritis y la administración del sulfóxido de dimetilo conduce a su alivio. Por "alivio" se entiende, tanto una reducción acusada o perceptible, como la eliminación de estos signos y síntomas o de todos ellos.

No es esencial una cantidad o concentración particular del sulfóxido de dimetilo, y ésta puede ser variada comprensiblemente según lo determinen la experiencia del médico. Si el sujeto presenta signos y síntomas más graves, es comprensible que el médico le administre concentraciones superiores en cantidades mayores y más repetidamente. Diversos tipos de complicaciones artríticas pueden requerir solamente uno o dos tratamientos tópicos que supongan solamente unos pocos centímetros cúbicos de una composición de sulfóxido de dimetilo al 100%. De lo contrario, el sulfóxido de

306376



dimetilo puede ser administrado en concentraciones tan bajas como de aproximadamente un 25%, según lo que sea necesario para un sujeto particular.

5 Las membranas nasales del sistema respiratorio son susceptibles a diversas infecciones y antígenos, que pueden dar como resultado la aparición de diversos signos y síntomas relacionados con diferentes afecciones de tipos reconocidos. Tales signos pueden incluir un edema o hinchazón de las membranas mucosas, un derrame, eritema o enrojecimiento en la zona inmediata a los ojos y a la nariz, así como síntomas de malestar, tales como congestión nasal y similares. Algunos o todos estos signos y síntomas se observan en la afección de las vías respiratorias superiores conocida como coriza, o en el enfriamiento común, en la rinitis alérgica y en la sinusitis. Una forma particular de rinitis alérgica, es la fiebre del heno; la sinusitis puede tener diferentes orígenes, pero, generalmente, incluye una inflamación de los senos junto con los signos y síntomas descritos.

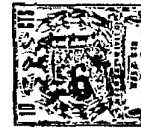
10

15

20 Se ha descubierto que los inconvenientes e incómodos signos y síntomas de la afección respiratoria son aliviados por el contacto del tejido cutáneo con una cantidad eficaz de una forma de sulfóxido de dimetilo farmacéuticamente aceptable.

25 El contacto de los tejidos asociados o adyacentes a los puntos de la afección respiratoria con las composiciones de sulfóxido de dimetilo, conduce a un alivio de los signos y síntomas relacionados con esta afección. Al hacer referencia a la afección respiratoria, se trata de aludir a las inflamaciones y signos y síntomas relacionados con las

30



congestiones de las vías nasales, senos y pecho, y de las zonas inmediatamente adyacentes. Las zonas inmediatamente adyacentes incluyen la nariz y los ojos, los cuales exhiben, generalmente, signos característicos de tal afección. Asimismo, la piel del pecho. El enfriamiento común o coriza incluye el dolor de las vías nasales, algunas veces de los senos y, frecuentemente, la nariz, como lo demuestra el enrojecimiento y destilación nasales y el lagrimeo. Los senos están complicados con las diversas inflamaciones de los senos a las que se alude colectivamente como sinusitis. Las afecciones de las vías respiratorias superiores pueden incluir, algunas veces, signos graves tales como las complicaciones formadoras de pus o supurantes, como en la sinusitis paranasal. Una afección tal como la rinitis alérgica afecta a la mucosa nasal y es debida al polen, a los agentes irritantes no antígenos e incluso en algunos casos, a causas sicosomáticas neurogénicas.

La aplicación de las composiciones de sulfóxido de dimetilo en diversas concentraciones, preferiblemente por aplicación a la mucosa nasal o a la región cutánea alrededor de la nariz y los ojos, da como resultado un alivio de los signos y síntomas de estas diversas formas de afecciones respiratorias. Es extremadamente ventajoso el aplicar estas composiciones tópicamente, puesto que esto es fácil y evita cualquier dificultad que pudiera tener lugar con otros medios de administración más difíciles, tales como por inyección. Cuando se aplica a las regiones cutáneas, se prefiere utilizar unos pocos centímetros cúbicos de una concentración fuerte de sulfóxido de dimetilo de un 100% aproximadamente. Cuando las composiciones se aplican a las membranas de la mucosa

306376



nasal, se prefiere reducir la concentración hasta aproximadamente un 50% en agua. Generalmente, las composiciones que contienen concentraciones de por lo menos un 50% de sulfóxido de dimetilo aproximadamente, son eficaces para aliviar los signos y síntomas de estas afecciones respiratorias.

Existen condiciones en las que resulta conveniente inducir la diuresis en los sujetos animales y, especialmente, en los seres humanos. Hay varios tipos de afecciones fisiológicas que se caracterizan por la retención de agua en los tejidos o células. Esto puede tener la forma de hinchazón o edema y tiene lugar en estados tales como el edema cardíaco y la nefrosis. Es especialmente conveniente inducir la diuresis con agentes que sean bien tolerados y que puedan ser administrados de manera inocua. Es conveniente, adicionalmente, inducir la diuresis con agentes que puedan ser administrados eficazmente por muchas vías de administración, en particular por administración tópica. Como el sulfóxido de dimetilo ha demostrado disminuir el componente edema de la inflamación, puede ser aplicado a grupos de sujetos tales como los que padecen un defecto congestivo del corazón, para que el material ejerza un efecto diurético.

Se ha descubierto que la administración de una cantidad eficaz de sulfóxido de dimetilo induce la diuresis en los sujetos animales y humanos. Una ventaja particular de la invención reside en que el sulfóxido de dimetilo puede ser aplicado tópicamente, mediante su aplicación a una región cutánea, preferiblemente una región rica en vasos sanguíneos, de tal manera que se mejore la absorción.

La cantidad real de sulfóxido de dimetilo que se



administra a un sujeto será una cantidad eficaz en el sentido de que se induzca sin peligro una respuesta diurética deseada. Esto será determinado, como es natural, por la experiencia del médico que le asista, el cual considerará los  
5 diversos factores tales como la vía de administración, la forma particular de la composición, el estado del sujeto, la respuesta del sujeto a las administraciones previas, y similares. Las aplicaciones repetidas pueden ser necesarias, también, cuando sean apropiadas.

10 Se ha reconocido que es conveniente tranquilizar a los sujetos animales y, en particular, a los sujetos humanos. En particular, ha resultado ser conveniente aliviar la excesiva actividad emocional de los seres humanos que puede tener lugar en forma de tensiones de ansiedad, pérdida del control y del equilibrio emocional y signos similares, que pueden ser denominados colectivamente aquí como "exceso de actividad emocional". Se ha descubierto una clase reconocida de drogas tranquilizantes, tales como la clorpromazina y los meprobamatos ampliamente utilizados. Estas drogas se  
15 caracterizan por reducir el exceso de actividad o disminuir los excesos emocionales y las tensiones de ansiedad, y similares.

20 Una característica de estas drogas es que consiguen las propiedades deseables, sin deprimir indebidamente el sistema nervioso central ni la conciencia o viveza del sujeto. El término "tranquilizante" ha sido adoptado para describir estas propiedades.

25 Es conveniente obtener composiciones tranquilizantes que logren un efecto tranquilizante deseado sin incurrir en ningún efecto secundario indeseable. Es conveniente, en  
30

30 6376



particular, un tranquilizante que sea bien tolerado por razones de baja toxicidad. De igual manera, un tranquilizante que pueda ser administrado por vías sencillas y convenientes tiene una ventaja adicional. En particular, un tranquilizante que pueda ser aplicado tópicamente elimina lo desagradable que tiene algunas veces la administración oral y la revulsión psicológica que tiene lugar con frecuencia con la administración inyectable.

Se ha descubierto que se obtienen efectos tranquilizantes deseables, administrando a un sujeto animal una cantidad eficaz de formas de sulfóxido de dimetilo farmacéuticamente aceptables.

El sulfóxido de dimetilo puede ser administrado por las diferentes vías orales e inyectables, pero es una ventaja insólita el que el sulfóxido de dimetilo pueda ser aplicado tópicamente a una región cutánea. Esto puede efectuarse mediante la aplicación de un pequeño volumen, tal como de 2 a 5 cm<sup>3</sup> de una composición que contenga por lo menos un 50% aproximadamente de sulfóxido de dimetilo.

La aplicación tópica a las regiones cutáneas, tales como la piel y las membranas de la mucosas, conducirá a la absorción de manera que el sistema vascular transporte el compuesto al sistema nervioso central donde tendrá lugar el apaciguamiento. Es una ventaja insólita el que el sulfóxido de dimetilo sea absorbido o penetre de una manera sorprendente a través de las regiones cutáneas.

Una cantidad particular de sulfóxido de dimetilo para ser administrada, será determinada, comprensiblemente, por la experiencia del médico que atienda el caso. Un alto grado de exceso de actividad emocional impulsará normalmente



al médico a administrar concentraciones superiores de sulfóxido de dimetilo en mayores cantidades y más repetidamente. Sin embargo, puede obtenerse un efecto tranquilizante mediante sólo uno o dos tratamientos de solamente algunos  
5  $\text{cm}^3$  de las composiciones de sulfóxido de dimetilo que contengan, en cualquier caso, desde aproximadamente un 25% hasta un 100% del compuesto.

#### EJEMPLO 1

10

#### Quemaduras producidas por agua hirviendo

Un sujeto femenino de cincuenta y ocho años de edad, tenía una quemadura producida por agua hirviendo en su mano izquierda, la cual fue clasificada como de segundo  
15 grado en un 50% y de tercer grado en un 50%. Esta quemadura fue tratada con una solución de sulfóxido de dimetilo al 50% en agua, una media hora después de la lesión. Diez minutos después del tratamiento, el sujeto estimó que su dolor "casi había desaparecido". Después del tratamiento, había  
20 una extensa adherencia de una costra de quemadura en la zona de la quemadura de tercer grado. Esta adherencia de tejido muerto hizo posible que la quemadura de tercer grado fuera eficazmente cubierta por la piel, sin necesidad de injertar rápidamente. La propia piel del sujeto, no infectada aunque muerta, actuó como recubrimiento biológico.  
25 Cuando finalmente la piel muerta se desprendió, el lecho de granulació o encarnación estaba despejado, permitiendo un injerto de piel autógeno que prendió en un 100%.

306376



6 MAR

EJEMPLO 2

Rozadura de la piel

5 Tres sujetos femeninos, de edades comprendidas  
entre cinco a ocho años, sufrieron rozaduras en la piel  
que dieron como resultado una irritación localizada. Las  
rozaduras fueron tratadas mediante la aplicación de una so-  
lución de sulfóxido de dimetilo al 15% en una solución sa-  
lina isotónica. La respuesta inicial después de 30 segun-  
10 dos aproximadamente, fue una suave sensación de quemadura.  
Esta fue seguida por una disminución gradual de los sínto-  
mas del dolor y, al final de un período de cinco minutos,  
los tres sujetos acusaron la ausencia de dolor. En ningun-  
o de los sujetos volvió a producirse el dolor.

15

EJEMPLO 3

Prurito anal

20 Un sujeto femenino de veintidós años de edad, con  
un historial de dos años de prurito anal refractario, fue  
tratado con sulfóxido de dimetilo al 100% aplicado en la  
zona alrededor del ano. El prurito (una forma suave de do-  
lor) desapareció en menos de quince minutos y volvió al ca-  
bo de ocho horas. Una segunda aplicación fue seguida por  
25 veinticuatro horas de alivio, y una tercera aplicación fue  
seguida por un alivio del prurito durante un mes.

306376



EJEMPLO 4

Bursitis

5 Un sujeto masculino, de cincuenta años de edad,  
tenía un historial de seis semanas de bursitis del subdel-  
toide derecho, que daba como resultado una limitación del  
movimiento del hombro en todas direcciones. Se le aplicó  
tópicamente encima del hombro derecho, sulfóxido de dimeti-  
lo al 100% en cantidades abundantes, de tal modo que el área  
10 permaneciera húmeda. En menos de media hora el paciente fue  
capaz de efectuar, sin dolor, una serie completa de movimien-  
tos, y este beneficio subsistió durante seis horas. Se vol-  
vió aplicar sulfóxido de dimetilo al 100%, lo que dió como  
resultado un movimiento sin dolor durante tres días. Una  
15 tercera aplicación de sulfóxido de dimetilo al 100%, fue  
seguida por una serie completa de movimientos, sin dolor,  
durante dos meses.

EJEMPLO 5

20

Carcinoma de la lengua

Un sujeto masculino de 62 años de edad, tenía un  
gran carcinoma en la lengua, que requería 120 mg de meperi-  
dina (Demarol) cada tres horas, para obtener algún alivio,  
25 pero el sujeto era, aún así, incapaz de comer o beber sin  
dolor. Se administró al sujeto una solución de sulfóxido  
de dimetilo al 25% en agua, y se dejó que el material perma-  
neciera en contacto con la zona dolorida durante 10 minutos.  
Al cabo de este período, desapareció el dolor. El paciente  
30 fue capaz de beber y comer sin molestias y el alivio subsis-

tió durante ocho horas.

306376



#### EJEMPLO 6

##### Prurito

5

Un sujeto masculino, de raza blanca, de 37 años, sufría de neurodermatitis de las superficies interdigitales de los dedos medio y anular, con un prurito doloroso. Se aplicaron liberal y tópicamente a la zona, en dos aplicaciones separadas, dos centímetros cúbicos de sulfóxido de dimetilo al 100%. Este sujeto acusó un alivio completo del prurito, siendo corregido el desarreglo que, hasta ahora, había resistido la terapia. El examen en la tercera semana después del tratamiento, mostró una piel libre de imperfecciones, sin ninguna evidencia de exfoliación. El sujeto fue observado a lo largo de un período de cuatro meses, en el cual tuvo lugar otra erupción, pero la aplicación de 4 cc de sulfóxido de dimetilo al 100% alivió nuevamente el prurito.

10

15

20

#### EJEMPLO 7

##### Neuralgia herpética

25

Un sujeto femenino de 28 años de edad, había contraído esta inflamación de la piel, la cual se caracteriza, parcialmente, por la presencia de pequeñas ampollas y dolor. Se efectuó una aplicación tópica a la zona complicada, de sulfóxido de dimetilo al 100%. Antes de 20 minutos desapareció el dolor y la duración de la ausencia de dolor fue de 6 horas.

30

306376



EJEMPLO 8

Distensión sacrolumbar de la espalda

5 Un sujeto femenino, de 53 años de edad, tenía un historial de un año de distensión sacrolumbar de la espalda. La zona afectada fue tratada mediante la aplicación tópica de sulfóxido de dimetilo al 100%. El espasmo muscular y el dolor fueron aliviados durante 18 horas, después de una sola aplicación.

10

EJEMPLO 9

Calambres nocturnos

15 Los músculos colocados en posiciones desusadas, pueden experimentar contracciones itrantes y producir un intenso dolor. Son comunes los calambres de los pies o de las piernas que tienen lugar durante la noche y que se alivian habitualmente, extendiendo forzosamente las articulaciones para estirar los músculos contraídos. En los calambres nocturnos el dolor tiene lugar tan rápidamente que no parece ser la causa una simple isquemia o falta de riego sanguíneo. La isquemia es una deficiencia local y temporal de sangre, debida a la contracción de un vaso sanguíneo. Estos calambres difieren de los calambres de las afecciones arteriales, en que el dolor no es ocasionado por el ejercicio.

25 A una mujer de 62 años de edad, con un historial de 8 años de "calambres nocturnos" periódicos, más intensos en la parte posterior de la pierna, se le administró sulfóxido de dimetilo al 100% y se le dieron instrucciones de que

30

306376



5 se aplicara 2 cm<sup>3</sup> a la pantorrilla cada vez que se le produjera el dolor de calambre durante la noche. El sujeto siguió las instrucciones y el alivio del dolor tuvo lugar en cinco minutos. Aquella noche no volvió a reproducírsele.

10 Este sujeto particular experimentó subsiguientemente calambres nocturnos seis veces aproximadamente y cada vez se aplicó tópicamente a la pantorrilla posterior entre 1 y 2 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo al 100%. La aplicación fue seguida por un alivio de los calambres nocturnos, sin que se repitieran durante la noche.

#### EJEMPLO 10

##### Calambres menstruales

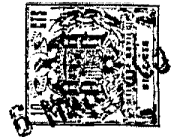
15 Un sujeto femenino, de 38 años de edad, sufría calambres característicos en el segundo día de su período menstrual. Se le aplicó abundantemente sulfóxido de dimetilo a una concentración del 100% sobre la zona sacrolumbar de la espalda. Los calambres menstruales desaparecieron y el sujeto permaneció libre de dolor durante 12 horas. Una nueva aplicación de sulfóxido de dimetilo al 100%, proporcionó nuevamente un alivio de los calambres menstruales.

#### EJEMPLO 11

##### Jaqueca hemicránea

25 Un sujeto de raza blanca, femenino, de 23 años de edad, tenía un historial de dos horas de una jaqueca hemicránea típica. Se le aplicó en la frente sulfóxido de dimetilo

30



al 100%, aplicándosele sulfóxido de dimetilo en solución acuosa al 50%, en forma de gotas, a ambas ventanas de la nariz. Antes de 10 minutos desapareció todo el dolor, quedando el paciente libre de dolor durante tres horas.

5

#### EJEMPLO 12

##### Hipos

Un sujeto masculino, de 39 años de edad, tenía un historial de seis horas de hipo que era refractario a los remedios de beber tragos de agua y a respirar dentro de una bolsa de papel. Se le aplicó tópicamente sulfóxido de dimetilo del 100% a las zonas supraclaviculares, bilateralmente y, en el espacio de 10 minutos, desapareció el hipo y no se reprodujo.

10  
15

#### EJEMPLO 13

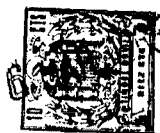
##### Quiste sebáceo infectado

Un sujeto masculino, de 66 años de edad, tenía un quiste sebáceo infectado, en la parte anterior de la oreja derecha. Se le aplicaron tópicamente, en la zona vecinal alrededor de la oreja, 3 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100%. Cinco minutos más tarde se abrió la zona infectada con un bisturí del número 11, con una sensación notablemente reducida por parte del sujeto. Una comparación efectuada el mismo día con cloruro de etilo, indicó que el sulfóxido de dimetilo era superior como anestésico superficial para el bloqueo de las sensaciones de dolor.

20  
25

30

306376



EJEMPLO 14

Lesiones cariadas

Un sujeto masculino, de 35 años de edad, con una  
5 lesión cariada dolorosa del segundo molar izquierdo inferior,  
fue tratado poniendo en contacto con la zona complicada, du-  
rante 5 minutos, un aplicador con sulfóxido de dimetilo al  
100%. En el espacio de 15 minutos se había calmado el dolor  
y la duración del beneficio fue de 5 horas.

10

EJEMPLO 15

Composiciones de cantidades determinadas

Se destila el sulfóxido de dimetilo a presión re-  
15 ducida inferior a 25 mm Hg, con el fin de mantener la tem-  
peratura a 90°C ó menos, y evitar, de este modo el deterio-  
ro. Es satisfactoria una rápida destilación a 16 mm Hg y a  
79°C de temperatura de cabeza. En el procedimiento de des-  
tilación se utiliza, preferiblemente, un gas inerte, tal co-  
20 mo nitrógeno, para desplazar los otros gases que pueden afec-  
tar perjudicialmente a la pureza del compuesto. El líquido  
destilado se filtra a través de carbón activado y se destila  
de nuevo. El sulfóxido de dimetilo recogido está en una for-  
ma farmacéuticamente aceptable, y se transfiere a frascos  
25 limpios de 100, 200 y 500 ml de capacidad. Los frascos se  
cierran con tapones limpios, y se identifican. Otros volú-  
menes de sulfóxido de dimetilo del 100%, farmacéuticamente  
purificados, se transfieren a frascos de 200 cm<sup>3</sup> graduados  
en unidades de cm<sup>3</sup>, se cierran con tapones limpios y se iden-  
30 tifican. Otro volúmen de sulfóxido de dimetilo al 100% se

30 6376



transfiere a un frasco limpio de 100 cm<sup>3</sup> y se cierra con un tapón equipado con una pera de succión y un tubo de 10 cm<sup>3</sup> graduado en unidades de cm<sup>3</sup>.

5 Otro volumen de sulfóxido de dimetilo del 100% se filtra por un filtro Berkefeld para obtener una forma estéril que es transferida a una serie de ampollas de 2 cm<sup>3</sup>, 5 cm<sup>3</sup> y 10 cm<sup>3</sup>, las cuales son seguidamente cerradas por calor para obtener una forma para inyección, preferiblemente después de dilución con un diluyente estéril y exento de pirógenos. Las ampollas estériles se comprueban para determinar los pirógenos mediante ensayos normalizados con conejos.

10

#### EJEMPLO 16

##### Soluciones farmacéuticas de sulfóxido de dimetilo

15

Se recoge sulfóxido de dimetilo del 100% en una forma farmacéuticamente purificada, como se muestra en el Ejemplo 15. Las diluciones se efectúan con agua destilada y se transfieren a frascos limpios de 500 cm<sup>3</sup>, los cuales se cierran seguidamente con tapones limpios. Las diluciones proporcionan soluciones envasadas separadamente, que contienen sulfóxido de dimetilo en concentraciones de 1%, 5%, 10%, 20%, 50%, 75% y 90%. Los frascos se identifican y se hallan disponibles para aplicación tópica u oral.

20

25 Se preparan también soluciones de concentraciones similares, utilizando como diluyente una solución salina al 0,9%.

El agua destilada y las soluciones salinas que contienen el sulfóxido de dimetilo en concentraciones de 1%, 5%, 10% y 20%, se filtran por un filtro Berkefeld para

30

306376



5 obtener una forma estéril que se introduce en ampollas de 5 cm<sup>3</sup>, 10 cm<sup>3</sup> y 20 cm<sup>3</sup>, así como en frascos de 100 cm<sup>3</sup>. Las ampollas se cierran por calor y los frascos se tapan. Las soluciones esterilizadas se comprueban para determinar pirógenos mediante ensayos normalizados con conejos. Estas composiciones están disponibles para inyección o para administración a heridas abiertas, quemaduras, úlceras o similares, en las que existe una posibilidad de infección.

10

EJEMPLO 17

Composición de unguento

15 Se mezclan los siguientes ingredientes en una forma de unguento que contiene sulfóxido de dimetilo en una concentración del 45%:

Carbowax 4000	675 gramos
Sulfóxido de dimetilo (100%)	675 gramos
Solución salina isotónica	150 gramos

20

EJEMPLO 18

Composición de supositorios

25 Se mezclan los siguientes ingredientes y la mezcla recibe la forma de un supositorio para uso rectal, uretral o vaginal. Contiene sulfóxido de dimetilo en una concentración de un 21% aproximadamente.

30

Manteca de cacao	450 gramos
Agua	50 cm <sup>3</sup>
Sulfóxido de dimetilo	150 cm <sup>3</sup>

306376



EJEMPLO 19

Composición de loción

5 Una base ácida para loción de extender es un acetato de aluminio tamponado en una base miscible con agua, suministrado por la Dome Chemical Company de New York. Se preparó una loción de sulfóxido de dimetilo al 25%, de la manera siguiente:

10	Base ácida de loción para extender	75 gramos
	Sulfóxido de dimetilo (100%)	25 cm <sup>3</sup>

EJEMPLO 20

Composición de crema

15 Una base ácida de crema para extender es también un acetato de aluminio tamponado en una base miscible con agua, suministrada por la Dome Chemical Company de New York. Se preparó una crema de sulfóxido de dimetilo al 20%, de la manera siguiente:

20	Base ácida de crema para extender	80 gramos
	Sulfóxido de Dimetilo (100%)	20 gramos

25

EJEMPLO 21

Composición de pulverización nasal

30 Una solución de sulfóxido de dimetilo al 50% en solución salina isotónica, se transfiere a un frasco de plástico elástico de 50 cm<sup>3</sup>, y se le fija un tapón con un orificio

306376



de pulverización. Se produce una pulverización nasal flexionando y soltando las paredes laterales del frasco.

Se compone también una pulverización nasal con propulsante, mezclando agua, sulfóxido de dimetilo del 100% y una cantidad suficiente de Freon para proporcionar una fuerza propulsora. La concentración del sulfóxido de dimetilo en esta forma es de un 25%, aproximadamente.

#### EJEMPLO 22

##### Adherencias

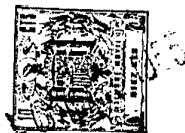
A un grupo de diez ratas se les administraron 3 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo al 15%, intraperitonealmente, durante tres días, antes de lesionarlas. Un segundo grupo de diez ratas se dejó sin tratar. Se produjo una lesión normalizada en el intestino ciego, precintando el ciego por seis veces con unas finas pinzas hemostáticas. Durante un período de 10 días después de la lesión, se administró a cada una de las ratas del grupo de ensayo, una vez cada día, 3 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo al 15%. Diez días después de la lesión, los animales del grupo de ensayo dieron un promedio de menos de una adherencia por animal. Los animales del grupo de control dieron un promedio de seis adherencias por animal.

#### EJEMPLO 23

##### Inflamación por esguince del tobillo

Un sujeto masculino, de 29 años de edad, tenía un historial de seis horas de un agudo esguince lateral del

306376



tobillo derecho. Había imposibilidad de caminar sin dolor,  
y una hinchazón moderada encima del maléolo lateral (la pro-  
tuberancia ósea redondeada de cada lado del tobillo. Sobre  
la zona complicada se aplicó tópicamente sulfóxido de dime-  
5 tilo de una concentración del 100%. En el espacio de 15 mi-  
nutos el paciente caminaba sin dolor y, una hora después de  
la aplicación, había desaparecido todo el edema. La infla-  
mación había sido aliviada.

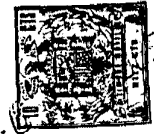
10

EJEMPLO 24

Lesiones por congelación

Un sujeto masculino, de raza de color, de 30 años  
de edad, padecía una congelación en su pie derecho. Sus  
15 síntomas eran dolor y entumecimiento de todos los dedos del  
pie. Se le aplicaron tópicamente 2 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de di-  
metilo sobre la zona complicada, con una concentración del  
100%, dos veces diarias durante una semana. Cada aplicación  
fue efectuada con cantidad suficiente para que la zona estu-  
20 viera rodeada por una "capa húmeda". Con cada aplicación  
se calmó el dolor. Al cabo de una semana, había desapare-  
cido el entumecimiento y se había producido una curación  
perceptible.

Este ejemplo no solamente ilustra el alivio del  
25 dolor y de la inflamación asociados a la lesión de los teji-  
dos procedente de la congelación, sino que demuestra, tam-  
bién, la recuperación o regeneración de los tejidos.



306376

EJEMPLO 25

Estímulo del restablecimiento

5 Un sujeto femenino, de raza blanca, de 57 años  
de edad, fue citado para experimentar la extracción denta-  
ria de sus molares segundo y tercero de la zona mandibular  
derecha de su quijada. Su historial demostraba que cuatro  
años antes había sufrido un accidente cerebro vascular que  
lo dejó inmediatamente imposibilitado para hablar y escri-  
10 bir. Todo el lado derecho de su cuerpo estaba paralizado.  
Una semana después del accidente, el sujeto recobró el uso  
parcial de la voz y el uso parcial del lado derecho de su  
cuerpo. El sujeto no podía todavía escribir con su mano de-  
recha y no podía pronunciar adecuadamente las palabras en  
15 una conversación ordinaria.

Tres horas después de extraerle los molares el  
sujeto se quejó de un intenso dolor. Se le aplicó tópicamente  
a la piel encima de la zona molar estirpada, sulfóxido  
de dimetilo de una concentración del 100% en un volumen  
20 de 2 cm<sup>3</sup>. En el espacio de 15 minutos fue aliviado el sín-  
toma del dolor. Se volvió a aplicar sulfóxido de dimetilo  
del 100% en un volumen de 2 cm<sup>3</sup>, a la zona de la mandíbula  
derecha inferior, cuatro veces diarias durante 4 días. Al  
cabo del cuarto día, el sujeto era capaz de escribir una  
25 carta por primera vez en cuatro años y su voz había mejorado  
notablemente. La aplicación del sulfóxido de dimetilo fue  
asociada a la regeneración de los tejidos lesionados.

306376



EJEMPLO 26

Alivio de la inflamación y regeneración de la herida  
en las ulceraciones

5                   Un sujeto de raza blanca, masculino, de 70 años  
de edad, tenía un historial de úlcera arterioesclerótica  
incurable, encima del maléolo lateral izquierdo. El sujeto  
presentaba, también, un síntoma de un continuo dolor al apo-  
yarse. Para aliviar el dolor se le aplicaron tópicamente  
10   5 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo de una concentración del 100%  
y, después de 24 horas, hubo una notable disminución de la  
reacción inflamatoria alrededor de la úlcera. Se le aplica-  
ron 5 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo de una concentración del  
100%, dos veces diarias, durante una semana. Al cabo de es-  
15   te tiempo, la úlcera mostraba una definida evidencia de me-  
joramiento basada en la epitelización y en el nuevo tejido  
de granulación. La aplicación del sulfóxido de dimetilo dió  
como resultado el alivio de los síntomas de dolor, una dis-  
minución de la inflamación y una mejora de la curación de  
20   la herida.

EJEMPLO 27

Juanete

25                   Un sujeto de raza blanca, femenino, de 43 años  
de edad, tenía un historial de 2 días de un juanete en el  
dedo del pie, el cual era doloroso y estaba inflamado. El  
dedo del sujeto fue empapado en sulfóxido de dimetilo del  
100%, durante dos minutos. Un día más tarde había desapare-  
30   cido el signo de hinchazón, así como la evidencia de infla-

306376



mación. Se produjo un alivio completo de la molestia quin-  
ce minutos después de una aplicación con sulfóxido de dime-  
tilo. No fue necesaria una nueva aplicación.

5

EJEMPLO 28

Inflamación con quemadura

Un sujeto femenino, de 62 años de edad, tenía una  
quemadura de segundo grado que medía 10 cm de longitud por  
10 5 cm de anchura, en la superficie anterior del antebrazo de-  
recho. La mitad inferior de esta herida fue puesta en con-  
tacto con sulfóxido de dimetilo del 100%, tópicamente. Cua-  
renta y ocho horas después de este tratamiento se vió que  
había numerosas ampollas en la parte superior de la quema-  
15 dura, pero que la parte que había estado en contacto con el  
sulfóxido de dimetilo estaba exenta de ampollas. Cinco días  
después del tratamiento, la porción inferior de la quemadura  
que había sido tratada con sulfóxido de dimetilo, mostraba  
solamente un mínimo eritema o enrojecimiento de la piel,  
20 mientras que la parte superior tenía todavía ampollas, erite-  
ma y edema. Siete días después de la aplicación, la parte  
inferior de la quemadura estaba completamente curada, mien-  
tras que la inflamación persistía en la zona superior.

25

EJEMPLO 29

Conjuntivitis

Un sujeto masculino, de 26 años de edad, tenía un  
historial de una conjuntivitis catarral simple. Los signos  
30 incluían lagrimeo y un derrame acuoso. En el ojo complicado

30 A376



5 fueron instiladas, diariamente, dos gotas de sulfóxido de dimetilo al 50% en agua. Alrededor de 15 minutos después de cada instilación, se produjo una disminución del lagrimeo y del síntoma de quemadura. Dos días después de la aplicación, no había evidencia de inflamación de la conjuntiva.

### EJEMPLO 30

#### Decúbito

10

15

20

25

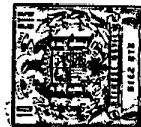
Este estado es conocido, comúnmente, como llagas causadas por la prolongada permanencia en el lecho y lo padecía un sujeto masculino, de raza blanca, de 72 años de edad, con un historial de dos semanas de una llaga de decúbito sacro que medía 4 x 6 x 1 cm. Esta era originada, probablemente, por una menor vitalidad del tejido afectado y por la prolongada presión con maceración. Se le aplicó liberalmente sulfóxido de dimetilo en solución al 50%, 3 cm<sup>3</sup> cada vez, tres veces al día. Al cabo de dos días de tal aplicación, la llaga de decúbito exhibía una evidencia de curación. La aplicación durante dos semanas fue seguida por una curación completa de la úlcera de decúbito. Se cree que la curación fue mejorada por el efecto antiedema o antiinflamatorio que seguía a la aplicación del sulfóxido de dimetilo, así como a una mejora de la regeneración de los tejidos.

### EJEMPLO 31

#### Eczema

30

Este estado es una inflamación exudante de la piel,



con una tendencia a la cronicidad.

5 Un sujeto masculino, de raza blanca, de 26 años de edad, tenía lesiones eritematosas y papulares coexistentes del muslo medio izquierdo, cuya diagnosis fue eczema crónico. La lesión iba asociada a un prurito. Se aplicó sulfóxido de dimetilo a la zona complicada en una concentra-  
10 ción del 50% en agua y en un volumen de 2 cm<sup>3</sup>. Esta aplicación fue repetida cuatro veces diarias durante tres días. La picazón desapareció después de cada tratamiento, permaneciendo ausente durante unas tres horas. Al cabo de los tres días el proceso inflamatorio crónico mostraba una notable evidencia de curación.

#### EJEMPLO 32

15

#### Glaucoma

Esta es una enfermedad de los ojos, en la que se incrementa la tensión intraocular que conduce a una inflamación característica. Un sujeto femenino, de raza blanca,  
20 de 57 años de edad, tenía síntomas de dolor en ambos ojos, signos de párpados hinchados, y las conjuntivitis inyectadas. Se le pusieron en cada ojo dos gotas de sulfóxido de dimetilo al 50% en agua, y se le colocaron 2 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo al 100% sobre ambos párpados. Una hora después de la aplicación disminuyeron los síntomas y los signos.  
25

306376



EJEMPLO 33

Piorrea alveolar

5 Este estado se caracteriza por la inflamación de  
la membrana peridontal de la boca. Un sujeto masculino, de  
raza blanca, de 63 años de edad, tenía las encías de la par-  
te anterior de la mandíbula inferior congestionadas y llenas  
de bolsas de pus. Sus incisivos anteriores estaban dolori-  
dos. Se le aplicó sulfóxido de dimetilo al 50% en agua, en  
10 una cantidad de aproximadamente  $1/4$  cm<sup>3</sup>, sobre la zona com-  
plicada, tres veces al día, durante dos semanas. Al cabo de  
este período de aplicación, hubo una notable disminución de  
la respuesta inflamatoria local. El efecto fue antiinflama-  
torio.

15

EJEMPLO 34

Edema de los párpados

20 Un sujeto de raza blanca, femenino, de 33 años de  
edad, tenía un historial de jaquecas cada dos o tres años,  
que venían en grupos, la cual fué diagnosticada como de tipo  
histamínico con una distribución unilateral típica, conjun-  
tiva inyectada y edema de los párpados. Se le aplicó tópi-  
camente a los párpados sulfóxido de dimetilo del 100%, y me-  
25 dia hora después de esta aplicación había desaparecido el  
síntoma de la jaqueca y el signo del edema del párpado había  
disminuído.

306376



EJEMPLO 35

Miositis

5 Este término describe una inflamación general de los músculos, caracterizada por cambios en los tejidos conjuntivos. Debe ser denominada, más apropiadamente, fibromiositis, que es una parte de un proceso de fibrositis más general.

10 Un sujeto femenino, de 53 años de edad, tenía un historial de dos días de dolor en la zona sacrolumbar de la espalda. Este dolor se agrava con el movimiento y había un síntoma adicional de dolor por palpación al examinarla. Había también signos de pequeños nódulos sensibles o doloridos. Se le aplicaron tópicamente sobre la zona complicada, 15 5 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100%. Quince minutos después de la aplicación se produjo un alivio del dolor y, después de aplicaciones diarias de 5 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100% durante una semana, no podían ser percibidos por palpación los pequeños nódulos fibrosos sensibles. 20 El síntoma de dolor fue aliviado, así como el signo de la presencia de la inflamación.

EJEMPLO 36

Inflamación del oído

25 Dos sujetos femeninos, de edades de 6 y 8 años, sufrían un proceso inflamatorio del canal auditivo externo. Se les aplicaron tópicamente sobre la zona complicada, dos gotas de sulfóxido de dimetilo del 100%. Antes de la aplica- 30 ción, la membrana del tímpano y el canal tenían signos de

306376



inflamación y síntomas de dolor, pero 30 minutos después de la aplicación, estas zonas se vieron libres de inflamación y se había aliviado el síntoma del dolor.

5 El tipo común de acné es una perturbación inflamatoria crónica del aparato pilosebáceo. Se caracteriza porque la piel es excesivamente grasienta, por la presencia de espinillas, pústulas y lesiones císticas.

10 La erupción es más común en la cara, pero no es poco frecuente que se hallen afectados el cuello, los hombros, los brazos, el pecho y la espalda. El examen revela, habitualmente, un número variable de espinillas, espinillas infectadas, pápulas rojizas y pústulas y una notable cantidad de grasa.

15

#### EJEMPLO 37

##### Acné

20 Se examinó un sujeto masculino, de 14 años de edad. Presentaba una erupción facial típica que se extendía hacia abajo sobre el cuello, caracterizada por espinillas (infectadas), pápulas y pústulas rojizas, y una piel marcadamente grasienta. El tratamiento consistió en una regulación dietética, más la aplicación de algunos  $\text{cm}^3$  de sulfóxido de dimetilo al 50%, sobre las zonas complicadas, diariamente, durante una semana. Al cabo de este tiempo, se notó  
25 una marcada disminución de la respuesta inflamatoria local. El paciente continuó mostrando una mejoría. En el siguiente examen, tres meses después del tratamiento inicial, su piel era limpia.

30

306376



EJEMPLO 38

Laringitis

5 Un sujeto hembra, de 23 años de edad, tenían un historial de 6 horas de una laringitis aguda, caracterizada por la imposibilidad de hablar más que en forma de un susurro. Se le aplicó tópicamente sulfóxido de dimetilo del 100% sobre la zona laríngea izquierda del cuello anterior. Al cabo de una hora de la aplicación, el sujeto presentaba una aptitud mejorada para hablar, que se creyó que era de-  
 10 bida al efecto antiedematoso del sulfóxido de dimetilo.

EJEMPLO 39

Faringitis

15 Un sujeto masculino, de 39 años de edad, tenía una faringitis suave. No existían enfermedades asociadas. Se utilizó como gargarismo una solución de sulfóxido de dimetilo al 5% en agua templada. En unos 5 minutos se presentó un pronunciado alivio del dolor. El sujeto hizo gargarismos nuevamente al cabo de una hora. El examen después de las 2 horas demostró una marcada disminución de la reacción inflamatoria local.

EJEMPLO 40

Expectorante de efectos sedantes

El término expectorante de efectos sedantes se refiere a que calma la aguda inflamación y estimula una secreción protectora. Un sujeto masculino, de 75 años de edad,  
 30

306376



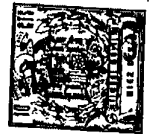
tenía un estado pulmonar crónico con una tos no productiva. Se le administró una aplicación tópica de 15 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo, diariamente, a toda su extremidad inferior izquierda, para tratar ulceraciones arterioescleróticas. Quince minutos después de la aplicación la tos seca se convirtió en productiva, es decir, empezaron a ser segregados mocos protectores y a ser expectorados. Los mocos disminuyeron el paroxismo de la tos y parecieron hacer la tos más útil. La duración del beneficio de una sola aplicación fue de seis horas aproximadamente.

#### EJEMPLO 41

##### Alivio de síntomas y signos de la artritis reumatoide:

La artritis reumatoide es una enfermedad que tiende a hacerse crónica y a dar como resultado deformidades características. Uno de los signos es la inflamación que se presenta junto con la sintomatología de rigidez y dolor. Otros signos son un engrosamiento de la membrana sinovial, la destrucción del cartílago y del hueso, y el anquilosamiento. Este término designa la inmovilidad anormal (o consolidación o fijación) de una articulación. Generalmente, están complicadas las articulaciones de una mano y pronto se producen síntomas musculares, tales como dolor continuo, sensibilidad y rigidez y, generalmente, aumentan de relieve a lo largo del curso de la afección.

Un sujeto femenino, de raza blanca, de 36 años de edad, presentaba síntomas de dolor e hinchazón, y mostraba signos de enrojecimiento y deformidad en las articulaciones de los dedos segundo y tercero de la mano derecha, en parti-



cular de las articulaciones metacarpofalángicas. La medida periférica con calibres de la articulación complicada era de 8,75 cm para cada dedo. Había una limitación del movimiento en todas las direcciones. Se aplicó un cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100%, con una barra aplicadora, tópicamente, de tal manera que el líquido húmedo rodeara cada una de las articulaciones complicadas. Al cabo de cinco minutos, se aplicó 1 cm<sup>3</sup> más alrededor de cada una de las articulaciones complicadas. Al cabo de media hora el sujeto podía mover ambas articulaciones en una gama completa de movimientos, sin dolor. Una hora después del tratamiento, la medida real de la circunferencia de la articulación revelaba 8,25 cm en una articulación y 8,00 cm en la otra articulación. El síntoma de dolor fue aliviado durante 12 horas, en cuyo momento se observó que la hinchazón continuaba disminuída.

#### EJEMPLO 42

##### Alivio de los síntomas y signos de la osteoartritis

Lo más corriente es que esta afección tenga lugar en gente de edad y, por lo general, afecta las articulaciones que soportan pesos y, singularmente, las articulaciones entre las falanges terminales de los dedos o la articulación terminal. Algunos de los síntomas asociados a esta afección son el dolor y la rigidez, siendo el dolor, generalmente, de un tipo suave y continuo. El dolor aparece, generalmente, con el ejercicio de una parte y disminuye con el reposo. Puede no haber signos de engrosamiento de las articulaciones, aunque si los hay, son generalmente el resultado de una

306376



5 hipertrofia secundaria del hueso. Los signos de engrosamiento son la dureza y la nudosidad, lo cual es diferente a la hinchazón floculenta y blanda de la artritis reumatóide. Puede haber signos de sensibilidad, pero raramente irritación o eritema (enrojecimiento de la piel), ni módulos subcutáneos.

10 Un sujeto masculino, de 63 años de edad, con osteoartritis en ambas rodillas, había estado en tratamiento durante 20 años. El sujeto no podía extender ambas rodillas los últimos 30<sup>a</sup> sin dolor. Se le aplicó liberalmente sulfóxido de dimetilo del 100% a la rodilla derecha, de tal manera que la zona permaneciera húmeda. Cuarenta y cinco minutos después del tratamiento el sujeto podía extender por completo su rodilla derecha sin dolor. El hecho de que el 15 síntoma del dolor no fue aliviado en la rodilla izquierda, es de interés farmacológico y médico con relación a la absorción de la aplicación tópica de sulfóxido de dimetilo del 100% y de su acción sistemática dentro del cuerpo. El alivio del síntoma del dolor en la rodilla derecha perduró durante unas 12 horas.

20

#### EJEMPLO 43

#### Alivio de los signos y síntomas de la artritis gotosa

25 La artritis gotosa incluye un depósito de cristales de urato sódico y algunos de los signos son inflamación y reacciones degenerativas. Los cambios tienen lugar principalmente, en las articulaciones o en los huesos, en las bolsas y en las estructuras cartilaginosas. Puede estar 30 complicada cualquier articulación o todas ellas, aunque,

306376



generalmente, el mayor número de casos se da en las correspondientes a las extremidades inferiores, principalmente el dedo gordo. El primer signo es, en la mayor parte de los casos, una artritis aguda, siendo frecuentemente la primera articulación complicada, la articulación metatarsofalangica del dedo gordo. Los signos incluyen, clásicamente, articulaciones hinchadas, sensibilidad a los toques, y un color violáceo, cianótico de la piel. El síntoma es un dolor agudísimo.

5  
10  
15  
20  
25  
30

Un sujeto masculino, de raza blanca, de 62 años de edad, tenía un historial de 4 horas compuesto por la gota de la articulación metatarsofalangica del dedo gordo izquierdo. Había tenido ataques periódicos de dolor de gota en los 5 años anteriores al examen. Los signos observables incluyen una articulación edematosa del dedo gordo, que mide 10,00 cm de circunferencia y calibre, siendo notablemente sensible a las palpaciones. Presentaba también un color púrpura. Se aplicaron localmente, rodeando la articulación entera y parte del pie anterior, 2 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo de una concentración del 100%. Se volvió a aplicar éste en un volumen de 1 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100%, cinco minutos más tarde. Media hora después de la última aplicación, había disminuído el síntoma del dolor y la articulación medía 9,75 cm. Este alivio de un síntoma de dolor subsistió durante unas 12 horas, en cuyo momento volvió el dolor. Al mismo tiempo, la articulación medía 9,5 cm de circunferencia. Se volvieron a aplicar 2 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100% y se observó el mismo alivio o disminución del edema. El alivio del edema fue demostrado por la medida de la circunferencia 4 horas después del segundo tra-

306376



tamiento, que era de 9,25 cm. Solamente fueron necesarias 2 aplicaciones para hacer desaparecer todos los síntomas y signos 36 horas después del tratamiento inicial.

5

EJEMPLO 44

Coriza

El enfriamiento común es una infección aguda del tracto respiratorio superior, en la cual el coriza o, vulgarmente, un enfriamiento de la cabeza, es el rasgo más sobresaliente. Los signos y síntomas característicos son los estornudos, la obstrucción nasal, una tenue destilación nasal, una sensación de estrechez en la nariz, y ojos acuosos. Los signos observados son el que la mucosa nasal está enrojecida y edematosa, mientras que, generalmente, es evidente la destilación nasal.

Un sujeto masculino, de raza blanca, de 22 años de edad, tenía signos y síntomas de un enfriamiento típico que fueron evidentes durante una duración de cuatro horas. En cada una de las ventanas de la nariz se colocó medio  $\text{cm}^3$  de sulfóxido de dimetilo al 50% en agua, por medio de una varilla aplicadora. Diez minutos después de la aplicación empezaron a disminuir los signos y el paciente comunicó que había disminuído la obstrucción nasal, la destilación nasal, los ojos acuosos y la tirantez de la nariz y boca. Este alivio subsistió durante unas cuatro horas y se volvió a aplicar la misma cantidad de sulfóxido de dimetilo, obteniéndose los mismos resultados.

30

306376



EJEMPLO 45

Rinitis alérgica

5 Un sujeto de raza blanca, masculino, de 37 años  
de edad, tenía un historial de 10 años de alergia a la hier-  
ba que aparece en junio y en julio. A fines de julio se le  
aplicó por nebulización nasal, a las membranas de la mucosa  
de la nariz, una solución de sulfóxido de dimetilo al 50% en  
10 agua. En cada fosa nasal se aplicó aproximadamente un cm<sup>3</sup>  
de solución de sulfóxido de dimetilo. En el momento del tra-  
tamiento, el sujeto tenía congestión nasal, rinorrea, ardor  
y lagrimeo de los ojos. Aproximadamente 15 minutos después  
de la aplicación, empezaron a desaparecer los signos y sín-  
tomas y en el espacio de una hora el alivio fue completo. Se  
15 volvió a efectuar la aplicación cuatro horas más tarde y se  
produjo un alivio total de los síntomas y signos. Además  
del alivio de la hinchazón, se observó un efecto antihista-  
mínico.

20 La inflamación de los senos accesorios nasales  
está estrechamente relacionada con la rinitis. Casi siempre  
precede una complicación inflamatoria aguda de las cavida-  
des nasales que conduce a una infección e inflamación cró-  
nicas de los senos aéreos por obstrucción de los orificios  
de drenaje de los senos.

25 Las primeras fases de una sinusitis aguda muestran  
un edema del epitelio de revestimiento, que puede obstruir  
completamente el orificio de drenaje de los senos y, even-  
tualmente, una infección bacteriana secundaria que puede pro-  
vocar una franca supuración o formación de pus para reempla-  
30 zar la descarga acuosa.

306376



La infección bacteriana crónica puede dar lugar a laceraciones y a una fibrosis progresiva del tejido conjuntivo subepitelial. Durante las primeras etapas las membranas mucosas de los senos y de la nariz están engrosadas, edematosas y de un color gris pálido a rojo, dependiendo del grado de hiperemia.

Las cavidades nasales están estrechadas y los cornetes o huesos nasales están agrandados debido al engrosamiento de las membranas mucosas. Las superficies mucosas de la nariz están cubiertas por una ténue destilación de acuosa a mucosa, que es relativamente transparente. En la sinusitis crónica, aumenta la congestión, la obstrucción, el edema y el agrandamiento de los cornetes.

15

#### EJEMPLO 46

##### Sinusitis

Un sujeto femenino, de raza blanca, tenía sinusitis maxilar. Se le aplicaron tópicamente a la región encima del seno maxilar, 2 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100%. En el espacio de dos horas después de la aplicación, se produjo una gran destilación mucosa y una disminución de los síntomas. Este sujeto no tuvo ninguna dificultad más. No fue necesaria una nueva aplicación en este sujeto, aunque con otros sujetos se requirieron varias aplicaciones repetidas.

25

#### EJEMPLO 47

##### Congestión respiratoria

30

La congestión respiratoria supone una mucosidad

306376



tenaz en los bronquios y se caracteriza por una tos no productiva, es decir una tos que no desaloja la mucosidad de manera que pueda ser expectorada.

5 Tres sujetos fueron sometidos a tratamiento para la congestión respiratoria, mediante la aplicación tópica de sulfóxido de dimetilo al 50% en volumen en una mezcla de etanol y glicerina al 50/50 en volumen/volumen, sobre el pecho y la garganta o cuello anterior. El sulfóxido de dimetilo se aplicó en cada caso a la piel en cantidad suficiente para humedecerla por completo, en una cantidad total de 10 unos 6 cm<sup>3</sup> para cada sujeto. En cada caso, se obtuvo como resultado una tos productiva y se observó un alivio definido de la congestión, apareciendo la primera evidencia de alivio en el espacio de unos 15 a 30 minutos después de la 15 aplicación.

Se cree que el mecanismo de la acción implicada es el de un expectorante de efecto sedante.

#### EJEMPLO 48

20

#### Diuresis en los seres humanos

Un sujeto femenino, de 41 años de edad, tenía una cistitis intersticial (una inflamación de la vejiga). Se instilaron diariamente en su vejiga urinaria, 75 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo al 15% en solución salina isotónica. 25 El sujeto ayunó tres horas antes y tres horas después de la instilación del sulfóxido de dimetilo. La composición que contenía el sulfóxido de dimetilo al 15% en 75 cm<sup>3</sup> de solución, se dejó estar en la vejiga durante una hora. La cantidad de orina expulsada dió un promedio de 50 cm<sup>3</sup>/hora, 30

306376



5 durante el período de tres horas anterior a la instilación. La mujer continuó sin serle suministrada agua. La cantidad de orina expulsada dió un promedio de  $150 \text{ cm}^3$  por hora, durante las tres horas posteriores a la instilación. Al mismo sujeto se le administraron  $75 \text{ cm}^3$  de solución salina en la vejiga, sin que mostrara diuresis.

#### EJEMPLO 49

##### Diuresis en los seres humanos

10

Un sujeto masculino, de 74 años de edad, tenía una úlcera de tobillo incurable, que fue tratada con  $15 \text{ cm}^3$  de sulfóxido de dimetilo del 100%, aplicados diariamente a la región de la piel alrededor de la úlcera. El sujeto fue mantenido en observación mediante diagramas de orina expulsada cuidadosamente marcados, durante cuatro horas antes de la aplicación dérmica y durante cuatro horas después de esta aplicación. El sujeto ayunó durante este período de tiempo. La cantidad de orina expulsada dió un promedio de  $40 \text{ cm}^3$  por hora antes de la administración del sulfóxido de dimetilo, y de  $110 \text{ cm}^3$  durante el período de cuatro horas siguientes a la aplicación dérmica de  $30 \text{ cm}^3$  de sulfóxido de dimetilo del 100%.

15

20

25

#### EJEMPLO 50

Un sujeto femenino, de 34 años de edad, mostraba una ansiedad moderada. Se efectuó una aplicación de  $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$  de sulfóxido de dimetilo del 100%, introduciendo este volumen en cada una de las ventanas de la nariz. En el espacio de

30

306376



30 minutos después de la aplicación, el sujeto acusó una calma interior y una ligera somnolencia.

EJEMPLO 51

5

Un sujeto femenino, de 53 años de edad, tenía un historial de un año de dolor de espalda sacrolumbar. Se efectuó una aplicación tópicamente sobre la zona complicada, de 5 cm<sup>3</sup> de sulfóxido de dimetilo del 100%, en un volumen  
10 suficiente para que la zona complicada estuviera húmeda. El espasmo muscular fue aliviado durante 18 horas después de una sola aplicación. El sujeto acusó, también, un efecto tranquilizador definido después de esta aplicación, durando el efecto unas 12 horas. El sujeto acusó que la sensación  
15 era equivalente a la obtenida mediante las administraciones anteriores de una cantidad eficaz de meprobamato.

EJEMPLO 52

20

Un sujeto humano, masculino, con signos de tensión, ingirió oralmente 5 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 25% de sulfóxido de dimetilo. En el espacio de una hora después de la administración, el sujeto experimentó y acusó una relajación y tranquilidad generales. Solamente acusó una  
25 somnolencia mínima.

30

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 9 de Diciembre de 1.963, bajo el núm. 329.238; el 9 de Diciembre de 1.963, bajo el núm. 329.208; el 9 de Diciembre de 1.963 bajo el núm. 329.205;

306376



5 el 9 de Diciembre de 1.963, bajo el núm. 329.271; el 9 de Diciembre de 1.963, bajo el núm. 329.209 y el 10 de Febrero de 1.964, bajo el núm. 343.473, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

N O T A

15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, caracterizado porque un sulfóxido de dialcoholo es llevado a una forma farmacéuticamente aceptable para una vía deseada de administración.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cada uno de los grupos alcoholo del sulfóxido de dialcoholo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el sulfóxido de dialcoholo es sulfóxido de dimetilo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el sulfóxido de dialcoholo se esteriliza y libera de pirogenos para administración sistemática.

30

5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el sulfóxido de dialcoholo se combina



con un envase farmacéuticamente aceptable de un volumen determinado.

5 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el sulfóxido de dialcohilo se combina con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el portador es por ejemplo una solución isotónica u otra solución acuosa, un ungüento, una loción, una crema o un líquido apropiado para dispersión como una pulverización nasal.

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se utiliza por lo menos un 10% de un sulfóxido de dialcohilo.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se utiliza por lo menos un 20% de sulfóxido de dimetilo.

20 10.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se utiliza por lo menos un 50% de sulfóxido de dimetilo.

11.- Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

306376



Esta Memoria consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 MAR. 1965

P. A.

Alberto de Laiglesia  
Por Poder  
*[Handwritten signature]*