

12 MAR 1965

306377

P.- 28.048

Nº 66623
M.S. Serial Núms.
329.151 y 328.908
-Case B.



REHECHA I

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 1964, con el Núm. 306.377

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CROWN ZELLERBACH CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 1 Bush Street, San Francisco, California, Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION PENETRANTE PARA LAS MEMBRANAS"

La presente invención se refiere a la introducción en tejido animal de materiales fisiológicamente activos, a composiciones que mejoran la penetración de tales materiales en el tejido, y a los procedimientos para la preparación de tales composiciones.

Los tejidos animales tienen varias membranas que son permeables de un modo selectivo, y permiten que algunas sustancias pasen libremente, mientras que rechazan otras o solamente permiten un ligero paso. Las membranas se definen como envolturas del cuerpo, tal como la piel; se definen adicionalmente como recubri

306377



doras interiores de cavidades, tales como el peritoneo y la pleura. También las estructuras celulares e intracelulares están rodeadas de membranas. Es deseable aumentar el paso de ciertas sustancias fisiológicamente activas y aumentar la traslación o desplazamiento, el paso o la penetración de otras. Es excepcionalmente deseable hacer esto de una forma reversible, lo que quiere decir penetración de las sustancias en el tejido sin afectar ni perjudicar de modo adverso la función o estructura del tejido. Es sabido que ciertas sustancias penetran en el tejido solamente después de que el tejido ha sido dañado irreversiblemente, lo que es ciertamente indeseable.

Se ha encontrado que sustancias fisiológicamente activas que no habrían podido penetrar previamente los tejidos animales, o que habrían penetrado solamente con dificultad, se introducen de un modo efectivo después de poner en contacto el tejido animal con tales sustancias fisiológicamente activas y una cantidad eficaz de un sulfóxido de dialcoholo, en particular sulfóxido de dimetilo, sin dañar ni alterar irreversiblemente la naturaleza del tejido.

Más particularmente, la presente invención provee una composición penetrante de membranas que comprende cantidades efectivas de un material fisiológicamente activo y un sulfóxido de dialcoholo. El material fisiológicamente activo y el sulfóxido de dialcoholo pueden ser incorporados a un vehículo farmacéuticamente aceptable. También puede ser incluido en la composición de un sistema tampon farmacéutico y/o un tensioactivo.

La presente invención provee también un procedimiento para la preparación de una composición penetrante de membranas que comprende combinar cantidades efectivas de un material fisiológicamente activo y un sulfóxido de dialcoholo.

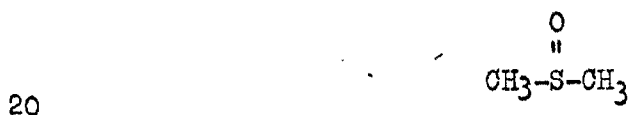
306377



La presente invención provee además métodos de introducir un material fisiológicamente activo en el tejido animal, poniendo en contacto el tejido con cantidades eficaces de un material fisiológicamente activo y el sulfóxido de dialcoholo.

5 El sulfóxido de dimetilo es el sulfóxido de dialcoholo preferido y la invención será descrita en términos de este compuesto, aunque pueden ser utilizados otros sulfóxidos de dialcoholo distintos, tales como el sulfóxido de metilo y etilo, sulfóxido de dietilo, sulfóxido de etilo y propilo, sulfóxido de metilo y propilo, sulfóxido de metilo y butilo y sulfóxido de dibutilo. Es particularmente preferido el sulfóxido de dimetilo porque es altamente eficaz y tiene muy baja toxicidad, lo que permite ser bien tolerado por el sujeto.

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



El método para su preparación ha sido descrito en varios sitios, como en las patentes U.S. 2.581.050, U.S. 2.935.533 y U.S. 2.702.824.

25 Las composiciones que contienen sulfóxido de dimetilo y una sustancia fisiológicamente activa permiten que penetren en el tejido animal y a través de él, sustancias tales que normalmente no penetran, o penetran solamente en ligero grado.

30 El término "penetrante" se utiliza para describir la absorción de la sustancia o sustancias fisiológicamente activas por los tejidos animales.

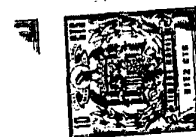


Se han utilizado otros términos para describir la acción fisiológica mejorada de un material administrado con otro agente. Estos incluyen "potenciación", "translocación", "sinergia", "absorción" y similares. Cualquiera que sea el término usado o el mecanismo o mecanismos de acción, se entiende que han de incluirse en el término "penetrante" o "Penetración", tal como aquí se utiliza.

No se conoce el mecanismo real por el que la sustancia fisiológicamente activa es introducida en el tejido animal o es captada por el tejido animal, pero el resultado final se averigua por la acción fisiológica o farmacológica que sigue a la administración de la sustancia junto con sulfóxido de dimetilo. Algunas veces la acción farmacológica de ciertas sustancias es aumentada de una forma que se identifica ordinariamente como "potenciación", por ejemplo, la depresión central aumentada que sigue a la administración de barbiturato. Por ejemplo, cuando una sustancia fisiológicamente activa es aplicada a una membrana, penetrará o se trasladará a través de las membranas que anteriormente impedían la entrada. La heparina y la xilocaína, cuando se aplican localmente en unión de sulfóxido de dimetilo a tejidos cutáneos intactos, penetrarán en tal membrana.

Por el término "sustancia fisiológicamente activa" se entiende cualquier sustancia que tiene una actividad fisiológica deseada y demostrable en el sentido en que el tejido animal responde a la misma. Puede ser un fenómeno fisiológico modificado que sigue a la administración de heparina; una actividad farmacológica tal como la anestesia local; una actividad antibacteriana que sigue a la administración de antibióticos; una actividad bacteriostática que sigue a la administración de yodo; o una actividad de estimulación del desarrollo que sigue al acceso usual a fuen-

306377



tes dietéticas. Quiere decirse que el término incluye cualquier acción farmacológica deseable con compuestos ajenos al tejido animal, y cualquier actividad fisiológica con compuestos que se encuentran normalmente en el tejido animal. Significa también que en el término "sustancia fisiológicamente activa" se incluyen materiales que son auxiliares de diagnóstico, tales como agentes radioopacos u opacos a las radiaciones (yodo, por ejemplo), colorantes y similares.

El método puede ser puesto en práctica y las composiciones pueden ser utilizadas administrando la composición mediante cualquiera de las formas usuales oral, inyectable o local. Sin embargo, es una ventaja particular de esta invención el que las sustancias fisiológicamente activas pueden penetrar o trasladarse como consecuencia de la administración local a áreas cutáneas o a membranas mucosas, tales como las membranas nasal, oral, rectal o auricular. Esto mejora mucho la facilidad de administración y elimina en muchos casos las administraciones inyectables, que frecuentemente son difíciles y emocionalmente desagradables.

Se ha encontrado también que las propiedades penetrantes del material fisiológicamente activo aumentan aún más añadiendo también un sistema tampón farmacéutico y/o un tensioactivo.

Pueden ser utilizados varios sistemas tampón farmacéuticos de ácidos minerales débiles u orgánicos. Por "sistema tampón farmacéutico" se quiere indicar un sistema que es farmacéuticamente aceptable para su administración. Sistemas representativos son el ácido acético-acetato y el ácido cítrico-citrato. Aún cuando se consigue una marcada mejora con varios sistemas a diferentes intervalos de pH, se prefiere que el sistema tampón comprenda ácido fosfórico y una sal débil de ácido fosfórico. Un intervalo de pH de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 10

306377



conduce a mejoras en la penetración, y un pH de aproximadamente 9 conduce particularmente a resultados deseables.

Entre tales agentes tensioactivos pueden incluirse sustancias aniónicas como los esterés de ácido sulfúrico, tales como sulfato de laurilo y sodio, ácidos alcanosulfónicos, tales como sulfosuccinato de dioctilo y sodio (Aerosol OT), ácidos sulfónicos alcohilaromáticos, tales como el ácido dodecílbenzenosulfónico, jabones tales como los esterés de ácido sulfúrico del sebo y de aceite de oliva. Sustancias no iónicas pueden incluir esterés de azúcares, tal como el monooleato de sacarosa, polioxilenoéter, éteres de polioxietileno (Igepals y Emulphors), monoestearato de glicerina y la serie de los Spans, que son ésteres grasos de alcoholes de azúcares, tal como la manita.

Solamente se requiere una pequeña cantidad de tensioactivo para mejorar la penetración en el tejido. Puede ser utilizada una cantidad tan pequeña como 0,5 mg. aproximadamente por 100 ml., pero puede ser aumentada hasta proporciones de aproximadamente 0,1% en peso de la composición final, o aproximadamente 100 mg. por 100 ml. La cantidad seleccionada para una composición particular puede ser variada en un intervalo que mejore eficazmente la penetración en el tejido. Esto puede determinarse fácilmente.

La cantidad efectiva del sistema tampón y del tensioactivo en las composiciones puede ser determinada fácilmente por el médico de conocimientos corrientes para conseguir las mejoras aquí expuestas.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

Penetración mejorada de un medio de diagnóstico

Fue preparada una disolución al 25% de yodo en yoduro de

306377



sodio acuoso como una primera disolución de diagnóstico, y fué preparada una disolución al 25% de yodo en sulfóxido de dimetilo del 100% como segunda disolución de diagnóstico. Se inyectaron veinte ml. de cada disolución en la intermédula de los fémures.

5 La primera disolución fué inyectada en el fémur derecho y la segunda en el fémur izquierdo del mismo sujeto. Se tomaron fotografías de ambos fémures con rayos X a secuencias de 5 minutos durante 240 minutos. Después de 40 minutos, una fotografía del fémur izquierdo, en el que fué inyectada la segunda disolución, mostró

10 que todo el espacio intermedular era radiopaco. Al mismo tiempo, la primera disolución en el fémur derecho fué rápidamente difundida en el sistema vascular y separada del hueso. A los 120 minutos, una fotografía del fémur izquierdo todavía demostraba claramente que era radiopaco. Al mismo tiempo, una fotografía del fémur

15 derecho no mostró ninguna evidencia de opacidad, excepto para un círculo de aproximadamente un centímetro alrededor del punto de inyección.

Ejemplo 2

20 Penetración de colorante azul Evans a través de una vejiga de membrana mucosa intacta hasta los tejidos exteriores (Serosal), facilitada por Sulfóxido de metilo y etilo

Fuó hecha una comparación en grupo entre un perro de 13,6 kilogramos como animal de ensayo, y un perro de 13,8 kilogramos

25 como animal de control. La vejiga de cada perro fué cateterizada y vaciada. En la vejiga de cada perro fué colocada una composición que contenía 100 mg. de colorante azul Evans, y solución salina normal o isotónica en un volumen suficiente para llevar el volumen final hasta 75 cc. A una disolución de ensayo colocada en un perro

30 se añadió un 15% en volumen de sulfóxido de metilo y etilo. El



perro de control no recibió nada de sulfóxido de metilo y etilo. Ambos perros fueron examinados al cabo de cuatro horas, y el perro de ensayo mostró que el colorante azul Evans había penetrado y coloreado toda la vejiga. El peritoneo anterior que recubre la vejiga y el espacio retroperitoneal de detrás de la vejiga, así como también los intestinos grueso y delgado contiguos, tenían tintes azulados. El examen del animal de control mostró una mancha azulada de la vejiga, pero un examen posterior mostró que el colorante había penetrado solamente hasta mitad de camino aproximadamente a través de la capa muscular de la vejiga. La vejiga tenía un matiz levemente azulado. El homólogo superior del sulfóxido de dimetilo, el sulfóxido de metilo y etilo, muestra por tanto una penetración mejorada del colorante azul Evans.

Ejemplo 3

15

Penetración de distintos agentes

Cinco perras que pesaban entre 11 y 13 kgs. fueron anestesiadas con pentobarbital de sodio. Cada animal fué cateterizado, vaciada su vejiga e instilada la disolución de ensayo a través del catéter. Las distintas disoluciones de ensayo se hicieron a partir de la siguiente disolución básica. Las cifras de gramos por ciento y miligramos por ciento se refieren al número de tales unidades de peso por 100 cc. de un volumen final de líquido.

25

Salicilato de sodio	5 g. por ciento
Sulfadiazina de sodio	5 g. por ciento
Colorante azul Evans	62 1/2 mg. por ciento
Heparina de sodio	125 mg. por ciento (145 unidades por mg.)

30

Se prepararon tres disoluciones a partir de la disolución

306377



básica añadiendo un 15% en volumen de sulfóxido de dimetilo a una de ellas, 15% en volumen de acetona a la segunda, y 15% en volumen de disolución salina isotónica a la tercera.

5 Fué añadido un sistema tampón de fosfato de sodio, que se hizo a partir de fosfato tribásico de sodio 0,05 M, ácido fosfórico 0,033 M, y cloruro de sodio 0,67 M, hasta hacer un total de 75 cc con un pH de 9.

Fueron instilados 75 cc de cada una de las disoluciones en las vejigas urinarias de tres perros diferentes.

10 Se puso aminofilina en cantidad de 10 g/kg. de peso corporal en las vejigas urinarias de los perros restantes. A uno de éstos se añadió 15% de sulfóxido de dimetilo, y en el otro 15% de disolución salina normal. Se utilizó el tampón de fosfato de sodio para llevar hasta 75 cc el volumen de ambas disoluciones, 15 la de sulfóxido de dimetilo y la salina, con un pH de 9.

Se dejó permanecer el total de las cinco disoluciones en la vejiga durante cuatro horas. Se tomaron muestras de sangre de las venas femorales antes de la instilación y a los 30, 60, 120 y 240 minutos después de la instilación. Con respecto a los 20 tres primeros perros, fueron determinadas las concentraciones de sulfadiazina y salicilato en suero en cada muestra, en forma del derivado diazotado y la sal férrica, respectivamente. Fueron registrados los tiempos de coagulación en tres tubos Lee y White a iguales intervalos. Se hizo una tosca inspección post mortem 25 para detectar la presencia del colorante.

El tiempo de coagulación se mostró significativamente aumentado en los animales de sulfóxido de dimetilo, comparado con los animales de control de la disolución salina.

30 Se observó un aumento de seis a ocho veces de sulfadiazina en suero en los animales de sulfóxido de dimetilo, que em-

306377



pezaba en el periodo inicial de 30 minutos, sobre los controles de acetona o de la disolución salina.

Hubo un aumento de dos a cuatro veces de salicilato en suero en los perros de sulfóxido de dimetilo sobre los controles de acetona o de disolución salina, que iba paralelamente a la elevación de sulfadiazina en suero.

La inspección directa de las vejigas urinarias a la terminación del procedimiento reveló que en ambos animales de control, el de acetona y el de disolución salina, el colorante azul Evans había penetrado en las capas musculares de la vejiga a través de la mucosa, y al abrir la cavidad peritoneal, la vejiga tenía un matiz levemente azulado. En los animales de sulfóxido de dimetilo, sin embargo, la vejiga era azul en su totalidad, y además, el peritoneo anterior que cubre la vejiga, los tejidos retroperitoneales y los intestinos grueso y delgado contiguos tenían tintes azulados.

Con respecto a los dos últimos perros, hubo un aumento de dos veces en la absorción de aminofilina, expresado como miligramos por 100 cc. en el animal de sulfóxido de dimetilo, a los 60 minutos después de la instilación en la vejiga. El animal de sulfóxido de dimetilo tenía 4,6 miligramos por ciento, mientras que en el control de la disolución salina eran 2,17 miligramos por ciento al cabo de 120 minutos. Después de 240 minutos, las cifras eran respectivamente, 5,75 miligramos por ciento para el perro de sulfóxido de dimetilo, y 3,77 miligramos por ciento para el control de disolución salina.

Ejemplo 4

Proliferación de tejido: Mejora del crecimiento de células de tejido en cultivos de tejido.

306377



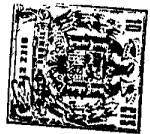
Se hicieron ensayos con cultivos de tejido celular de r-
ción de mono que contenían medios convencionales. Se hicieron dos
grupos de ensayos por duplicado. A un grupo de ensayos de culti-
vo de tejido se añadió sulfóxido de dimetilo al 0,003%, y se con-
servó el otro grupo como control. Se hicieron recuentos de cé-
lulas después de tres días, y los grupos de control dieron un
promedio de 1.683.000 por cc., mientras que el grupo de ensayo con
los tubos de sulfóxido de dimetilo dieron un promedio de 6.804.000
células por cc. Por lo tanto, la proliferación mejorada de cé-
lulas sucedió en los cultivos que contenían sulfóxido de dimetilo.
Se cree que el desarrollo debe provenir de la mayor utilización
del nutriente en los cultivos de tejido que contienen el sulfó-
xido de dimetilo. El ejemplo muestra que la concentración indi-
cada de sulfóxido de dimetilo actúa de modo beneficioso sobre las
células vivas, en lugar de ser una sustancia tóxica o perjudi-
cial.

Ejemplo 5

Estímulo en el crecimiento de las ratas: Efecto en el peso corporal

Se dejó que un grupo de ratas blancas tuviese libre acceso
a agua de beber ordinaria. Se dejó que otro grupo de ratas acce-
diese libremente a agua de beber que contenía 50 partes por mi-
llón de sulfóxido de dimetilo. Ambos grupos tenían libre acceso
a alimento ordinario en píldoras comprimidas. Al cabo de seis
semanas las ratas que bebieron el agua de ensayo tenían un peso
corporal con un promedio aproximadamente el 10% más alto que el
peso corporal de las ratas que bebieron el agua de control.

306377



Ejemplo 6

Penetración de solutos e iones a través de la piel de ranas

La piel de la rana *Rana pipiens* se utiliza frecuentemente
 5 como un sistema de "membrana modelo". Se quita la piel y se co-
 loca como pared de separación entre dos cámaras de vidrio que
 están llenas de disolución diluida de sal de cloruro de sodio.
 Las cámaras están construidas de modo que permitan la realiza-
 ción de medidas eléctricas y la adición o toma de muestras de
 10 flúido de cada lado. El flúido en una de las cámaras baña el ex-
 terior de la piel, y el flúido baña en la otra cámara el inte-
 rior de la piel. Cuando el agua, iones o moléculas pasan de la
 disolución interior a la exterior, el movimiento se denomina un
 "flujo hacia fuera". Un material que hiciese más permeable una
 15 membrana para cualquier sustancia se dice que aumenta un flujo.

Se colocaron iones radioactivos y compuestos marcados por
 radioactivos en el compartimiento interior y se les dejó pasar
 de un lado a otro. El movimiento fué cuantificado haciendo me-
 didas sucesivas de radioactividad de los flúidos del baño. Fué
 20 determinada la velocidad de "flujo hacia fuera" de una sustan-
 cia dada durante varios periodos de control. Se añadió después
 sulfóxido de dimetilo hasta una concentración de 2,5% y se hi-
 cieron medidas de flujo durante varios periodos sucesivos. La
 siguiente tabla presenta los datos de las muestras para ilus-
 25 trar las velocidades de flujo.

Sustancia	Na	Cl-	Urea	Sacarosa
	eq/min.		moles/15 min.	
Flujo de control	0,36	0,14	0,0026	0,0020
Flujo después de sulfóxido de di- metilo	1,27	1,53	0,0152	0,0084
Factor de aumento de flujo	3,5	11	6	4

306377



En un número de ensayos similares, los límites del factor de aumento de flujo para estos iones y moléculas fueron de 5 a 10 aproximadamente.

5

Ejemplo 7

Penetración de yodo en áreas subdérmicas a través de piel intacta para actuar como agente bacteriano

Se quitó el pelo de un área dorsal de cuatro conejos. Se prepararon tres disoluciones de yodo que contenían 2% de yodo en agua de yoduro de sodio al 2,3%, etanol acuoso al 46%, y sulfóxido de dimetilo en agua al 95,7%. Cada disolución de ensayo fue aplicada al área expuesta de un conejo diferente. La observación superficial reveló que la mancha con sulfóxido de dimetilo era transitoria con relación a la mancha de las demás disoluciones. Las dos disoluciones de agua y alcohol produjeron manchas superficiales de gran permanencia.

10

15

20

Se implataron suturas infectadas con estafilococos pasándolas a través de la totalidad de la piel y de la porción subcutánea en el área tratada de cada conejo. La muestra de yodo tratada con la composición de sulfóxido de dimetilo aplicada localmente reprimió la infección, mientras que las disoluciones acuosas y las disoluciones en etanol de yodo no la reprimieron.

25

Ejemplo 8

Penetración de yodo

Fue quitado el pelo del área abdominal anterior de seis conejos; dos conejos tenían sulfóxido de dimetilo al 100% aplicado a las áreas, otros dos tenían tintura de yodo al 2% aplicada a las áreas, y los otros dos conejos tenían aplicada una composición

30

306377

12



que contenía un 2% de yodo, 2,3% de yoduro de sodio y 95,7% de sulfóxido de dimetilo. Fué tomada una biopsia de todo el espesor de las áreas de piel expuestas, fueron transferidas las muestras a un tubo y cultivadas, y se hicieron recuentos de la colonia.

5 Los recuentos de la colonia fluctuaron entre 280-100 en los dos conejos que recibieron la tintura de yodo sola. Los recuentos fueron de 20 a 30 en los animales que recibieron el sulfóxido de dimetilo solo, y los recuentos fueron 2 y 3, respectivamente, en los dos animales que recibieron la composición de yodo y el sulfóxido de dimetilo.

10

Ejemplo 9

Absorción de colorante a través de tejido epidérmico

Se aplicó una disolución de colorante verde básico al 2% en sulfóxido de dimetilo al 100% a la piel recientemente lavada del antebrazo. El mismo colorante en una concentración similar en agua, etanol, acetona y etilenglicol fué aplicada también a áreas del antebrazo recientemente lavadas. Fué eliminado el colorante en exceso con detergente o agua, y fué determinada la extensión y profundidad de la coloración arrancando tiras de la capa de piel de aproximadamente 0,5 mm. de espesor, con cinta adhesiva. Se encontró que la composición de colorante y sulfóxido de dimetilo fué la única que llevó el colorante hasta las capas dérmicas más profundas. Esto muestra la absorción mejorada de colorante cuando se administra en combinación con sulfóxido de dimetilo.

15

20

25

Ejemplo 10

Preparación de histamina

Se aplicó la disolución A que contenía 2% de histamina en agua a la cara inferior del antebrazo. Fué también aplicada una

30

306377

12 M



concentración similar de histamina en sulfóxido de dimetilo en
agua al 98% a la superficie de la cara inferior del antebrazo. Se
formó una roncha típica con la composición que contenía sulfóxi-
do de dimetilo, mientras que no se produjo ninguna roncha con una
5 disolución de histamina de control. Esto muestra que el sulfóxido
de dimetilo mejora la penetración de la histamina.

Ejemplo 11

Penetración de penicilina

10 Un varón de veinte años de edad con uñeros infectados en
las puntas de ambos pies fué tratado con sulfóxido de dimetilo al
90%, aplicado localmente al dedo gordo del pie derecho, y sulfó-
xido de dimetilo al 90% más 10 cc. de penicilina acuosa, que con-
tenía un millón de unidades, aplicado al dedo gordo del pie izquier-
15 do. Después de dos días, no había ninguna inflamación ni infección
en el dedo tratado con la composición de sulfóxido de dimetilo y
penicilina, mientras que el dedo tratado con sulfóxido de dimeti-
lo sólo tenía una disminución mínima de la infección. Por tanto,
la penicilina de la composición fué transportada a través de la
20 barrera de la piel hasta que se puso en contacto con el foco de
infección. Estos resultados muestran que el sulfóxido de dimetilo
mejoró la penetración del antibiótico.

Ejemplo 12

25 Translación o desplazamiento de aminofilina

La aminofilina es un conocido diurético, estimulante del
sistema nervioso central, vasodilatador coronario y broncodilata-
dor, que normalmente es absorbido a través de las paredes de la
vejiga. Una disolución de ensayo de tampón de fosfato, que conte-
20 nía ácido fosfórico 0,033 M/100 ml. y fosfato trisódico 0,05
M/100 ml., y que contenía sulfóxido de dimetilo al 15%, fué com-

306377



parada con una disolución de control de la misma disolución tam-
pón. El pH de ambas disoluciones tampón era 9. Las disoluciones
de control y de ensayo fueron instiladas en las vejigas reciente-
mente evacuadas de dos perros, en cantidad de 75 cc. Se tomaron
5 muestras de sangre de cada perro a diferentes períodos de tiempo,
y se hicieron análisis de la aminofilina por medio del ensayo de
Brakett y Bradford. Los resultados, de la siguiente tabla, mostra-
ron una cantidad aumentada de aminofilina en la sangre del perro
que recibió la disolución de ensayo.

10

Proporción en suero de aminofilina en los perros (mg %)

	Tiempo en minutos después de la inyección	Conc. media del tampón de control	Concentración media del sulfóxido de di- metilo al 15% en el tampón
15	30	1,7	2,8
	60	2,17	4,6
	120	4,03	5,9
	240	3,77	5,75

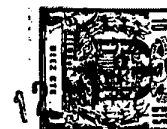
20

Ejemplo 13

Penetración de yodo y actividad germicida mejorada

Un varón de veintitres años con uñeros infectados en las
puntas de ambos pies sobre el dedo gordo fué tratado en el lado
derecho con una composición que contenía 2% de yodo, 2,3% de yo-
25 duro de sodio y 95,7% de sulfóxido de dimetilo. El dedo gordo del
pie izquierdo fué tratado con una tintura de yodo. Fué empleado
un tratamiento aislado durante dos minutos. Al cabo de cuatro -
días la composición de yodo y sulfóxido de dimetilo había reduci-
do la infección, hasta el punto en que el dedo gordo del pie de-
30 recho se mostraba normal, mientras que el dedo gordo del pie iz-

306377



quierdo estaba aún moderadamente inflamado. Esto muestra una actividad gemicida mejorada del yodo con sulfóxido de dimetilo.

Ejemplo 14

5

Penetración de anestésicos locales

Fueron preparadas las siguientes disoluciones:

	<u>Disolución A</u>		<u>Disolución B</u>	
	Lidocaína (2%)	2 cc	Lidocaína (2%)	2 cc
	Fosfato trisódico	2 cc	Tampón de fosfato trisódico	2 cc
10	Glicerina	2 cc	Sulfóxido de dimetilo	2 cc

La disolución A fué administrada localmente al área general que recubre la abertura mentoniana de un sujeto humano, y la disolución B fué también administrada localmente a la abertura mentoniana de otro sujeto humano. El área general que descansa sobre la abertura mentoniana está en la parte central de la superficie exterior de la mandíbula.

La disolución B produce anestesia local suficiente en quince minutos como para permitir que un primer molar inferior con lesiones de caries fuese barrenado sin molestia. El sujeto que recibió la disolución A no desarrolló tal grado de anestesia dentro del mismo límite de tiempo.

Ejemplo 15

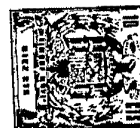
Penetración de anestésicos locales

25

Un paciente varón de setenta años de edad con dolor en el área sacrolumbar resultante de una metastasis de un carcinoma del colon, fué tratado con sulfóxido de dimetilo al 100%, aplicado localmente a la espalda. Su dolor desapareció en cinco minutos y no volvió durante una hora. Al día siguiente el paciente fué tratado con una disolución en una relación de una parte de disolución de

30

306377



xilocaína al 2% disuelta en nueve partes de sulfóxido de dimetilo al 100%, en volumen. El alivio del dolor duró cuatro horas. La xilocaína es una sustancia que ordinariamente no penetra o no llega a ser absorbida por la piel humana, y este ejemplo ilustra un período prolongado de alivio del dolor que puede ser descrito como una facilitación de la xilocaína, o una traslación o penetración de la misma.

Ejemplo 16

10 Penetración de anestésicos locales

Fue administrada una disolución isotónica de procaína al 1% por un método subcutáneo en dosis de 0,5 mm. en un paciente humano. A otro individuo humano le fue administrada una disolución isotónica de procaína al 1%, que contenía el 15% en volumen de sulfóxido de dimetilo, por medio de inyección subcutánea en una dosis de 0,5 mm. La composición de sulfóxido de dimetilo produjo un efecto anestésico local que tenía una actividad prolongada hasta 1,5 veces la de la procaína sola.

Ejemplo 17

20 Actividad mejorada de la procaína

Fueron estimulados nervios cutáneos periféricos aislados de perros con electrodos para medir la transmisión del estímulo. La aplicación de sulfóxido de dimetilo acuoso al 25% al primer nervio produjo un bloqueo local y reversible de la transmisión del estímulo que duró veinte minutos. La aplicación de una disolución de procaína al 2% bloqueó la transmisión del estímulo durante cuarenta y cinco minutos en un segundo nervio. La aplicación de una disolución acuosa que contenía sulfóxido de dimetilo al 25% y procaína al 1% a un tercer nervio bloqueó la transmisión

306377



del impulso durante una hora y media. Esto muestra un efecto mejorado cuando la procaína se combina con sulfóxido de dimetilo.

Ejemplo 18

Penetración de un agente quimioterapéutico

5 El metotrexato es un conocido antagonista de ácido fólico utilizado para tratar la virulencia. Se prepararon disoluciones que contenían este agente, como sigue:

Disolución N° 1

	Metotrexato	5 mg.
10	Disolución salina isotónica	50 cc.
	Colorante azul Evans	100 mg.
	Fosfato trisódico	0,05 M.
	Acido fosfórico	0,03 M.

Disolución N° 2

15	Metotrexato	5 mg.
	Disolución salina isotónica	42,5 ml.
	Colorante azul Evans	100 mg.
	Fosfato trisódico	0,05 M.
	Acido fosfórico	0,03 M.
20	Sulfóxido de dimetilo	7,5 ml.

Fue introducida cada una de las disoluciones en una cantidad de 75 cc. en las vejigas recientemente evacuadas de perros de aproximadamente igual tamaño. Se esperaba que el metotrexato
25 atravesase la mucosa y la membrana base de la vejiga para entrar en el sistema vascular, desde donde es transportada a la médula ósea, donde disminuirá las plaquetas en el total de sangre. Una muestra de sangre tomada del perro tratado con la disolución N° 2
30 cinco o seis días después de la instilación, mostró un descenso del número de plaquetas desde 600.000 hasta 100.000 por cc. Esta



fué la única disolución de ensayo que produjo una respuesta fisiológica.

Ejemplo 19

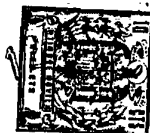
5 Penetración de un agente quimioterapéutico

Otro agente quimioterapéutico conocido para tratar las virulencias se conoce como Thio-TEPA, o trietilenotiofosforamida. Fué administrado Thio-TEPA en una dosis de 0,5 mg. por peso corporal, por inclusión en una disolución y después instilación directa en la vejiga de un perro recientemente evacuada. Las dos disoluciones eran:

	<u>Disolución 1</u>		<u>Disolución 2</u>	
	Thio-TEPA	5 mg.	Thio-TEPA	5 mg
	Disoluc. salina isotónica, c.s. 100 ml.		Disol. salina isotónica, c.s 100ml	
15	Fosfato trisódico	0,05 M	Fosfato trisódico	0,05 M
	Acido fosfórico	0,03 M	Acido fosfórico	0,03 M
	Sulfosuccinato de dioctilo y sodio	0,5 mg.	Sulfosuccinato de dioctilo y sodio	0,5 mg
			Sulfóxido de dimetilo	15%v/v

20 Se hicieron recuentos de sangre periódicamente después de la instilación. El recuento de leucocitos descendió aproximadamente a la mitad al sexto día siguiente a la administración de la composición que contenía sulfóxido de dimetilo y el agente quimioterapéutico. El recuento de leucocitos no descendió sustancialmente en la composición que contenía el agente quimioterapéutico sólo. Se encontró que el tampón de fosfato y el tensioactivo detergente del sistema portador aumentaban la penetración del agente quimioterapéutico.

306377



Ejemplo 20

Penetración de barbiturato

Se evaluaron tres grupos de perros. A tres perros, en el grupo N^o 1, que pesaban aproximadamente de 15 a 18 kg., se les su-
5 ministró intravenosamente 1 cc. que contenía 50 mg. de pentobarbital de sodio (Nembutal) por cada 2,3 kg. de peso corporal. Esto produjo un profundo efecto anestésico, que permitía una operación abdominal sin causar al perro molestias alguna. A otro grupo de tres perros se les suministró 1 cc. de Nembutal por cada 4,6 ki-
10 logramos de peso corporal. Estos perros permanecieron parcialmente despiertos, y no se hubiese podido realizar la operación sin causar molestia a los perros. Al último grupo de tres perros se le dió 1 cc. de Nembutal por cada 4,6 kilogramos de peso corporal, más 1 gramo de sulfóxido de dimetilo por cada 0,9 kilogramos de peso corporal, instilado oralmente a través de un tubo gá-
15 strico. Al cabo de media hora pudo realizarse la operación sin que el animal experimentase molestia o movimiento alguno. Este ejemplo ilustra las posibilidades potenciales del barbiturico con sulfóxido de dimetilo.

20

Ejemplo 21

Penetración de insulina

Dos perros de aproximadamente 15 kg. de peso corporal fueron dejados sin comer durante veinticuatro horas y les fueron ad-
25 ministradas subcutáneamente tres unidades de insulina de cinz cristalina. Otro grupo de dos perros fué dejado sin comer durante veinticuatro horas y les fueron administrados subcutáneamente tres unidades de insulina en 1 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100%. Se observó que los perros a los que se les dió la composición que in-
30 cluía el sulfóxido de dimetilo mostraban señales de un fuerte choque de insulina a las dos horas de su administración. La insulina



sin sulfóxido de dimetilo no produjo una respuesta fisiológica pronunciada.

Ejemplo 22

Penetración de insulina

5

A cuatro perros con pancreatocotomía les fué suministrada insulina por vía oral. Fué utilizado un grupo de dos perros como control y les fueron suministradas 15 unidades de insulina en 3 cc. de disolución salina isotónica, y al otro grupo de dos perros
 10 le fueron suministradas 15 unidades de insulina en 3 cc. de sulfóxido de dimetilo al 99%. Se analizó el contenido de azúcares en la sangre a una, dos y cuatro horas. Los dos perros del grupo de control empezaron con contenidos de azúcar en la sangre de 82 mg. % y 90 mg. %. Al cabo de cuatro horas, el contenido de azúcares
 15 en la sangre se había elevado hasta 100 y 110 mg. %.

Los dos animales del grupo de ensayo que recibieron el sulfóxido de dimetilo comenzaron con contenidos de azúcar en la sangre de 80 mg. % y 85 mg. % y, al cabo de dos horas, uno tenía 60 mg. % y el otro 65 mg. %. Al cabo de cuatro horas, uno tenía 40
 20 mg. % y el otro 35 mg. %. Se cree que la composición que contenía el sulfóxido de dimetilo mejoró la penetración de la insulina a través de la pared del esófago, pues es sabido que la insulina se destruye en el estómago.

Ejemplo 23

25

Penetración de insulina

Se experimentó con una diabética de ventitrés años de edad. Había sido mantenida sin insulina antes del ensayo.

El contenido inicial de azúcar en la sangre en ayunas era
 30 de 350 mg. %. Fueron introducidas por frotación cuatro unidades de

306377



insulina cristalina en 1 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100% en su antebrazo izquierdo. Las determinaciones subsiguientes de azúcar en la sangre fueron como sigue:

	1 Hora:	310 mg. %
5	2 Horas:	300 mg. %
	6 Horas:	250 mg. %
	8 Horas:	120 mg. %

Este ejemplo indica que el sulfóxido de dimetilo mejoró la penetración de insulina a través de la piel humana intacta. Los experimentos aquí y dondequiera que sea indican que la insulina sola no penetra en la piel humana.

Ejemplo 24

Penetración de heparina

15 Fueron colocadas sobre piel humana cuarenta mil unidades de heparina (1 cc.) con 1 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100% (antebrazo izquierdo - varón de treinta y nueve años de edad). Se tomó medida del tiempo de coagulación en tres tubos Lee y White, antes de la aplicación. Este fué de 11 minutos.

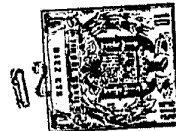
20 Se tomaron medidas de los tiempos de coagulación a las 2 horas y a las 4 horas subsiguientes a la administración. A las 2 y a las 4 horas, los tiempos de coagulación eran, respectivamente, de 14 y 18 minutos. Este ejemplo muestra que el sulfóxido de dimetilo estaba asociado con la absorción de heparina a través de
25 la piel humana.

Ejemplo 25

Penetración de antibiótico con microorganismos resistentes

Una mujer de 36 años de edad con un absceso axilar fué intervenida quirúrgicamente. El absceso fué sajado y cultivado. Los
30

306377



resultados del examen fueron: estafilococos, reacción positiva de coagulasa, resistentes a la penicilina, tetraciclina y eritromicina, pero sensibles a la cloromicetina. Se efectuó directamente en el absceso, tres veces al día, una aplicación de sulfóxido de dimetilo acuoso al 50 %. Al cabo de 48 horas el absceso fué cultivado de nuevo, y mostró estafilococos, reacción positiva de coagulasa, sensibilidad a la penicilina, tetraciclina, eritromicina y cloromicetina. Puede sugerirse que el sulfóxido de dimetilo altera la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos, quizá permitiendo una mayor penetración del antibiótico en la bacteria.

Ejemplo 26

Penetración de fluoruro

Un grupo de dos ratas recibió 0,5 g. de fluoruro de amonio en 4 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100%, aplicando esta composición sobre el abdomen. Otro grupo de dos ratas sirvió como control, recibiendo 0,5 g. de fluoruro de amonio en 4 cc. de disolución salina isotónica. Fué mantenido un sistema húmedo. El grupo de ensayo que recibió el sulfóxido de dimetilo y el fluoruro de amonio mostró convulsiones epileptiformes típicas, asociadas a la absorción de grandes cantidades de fluoruro. El grupo de control no mostró tales convulsiones. Este ejemplo muestra que el sulfóxido de dimetilo mejoró la absorción de fluoruro de amonio a través de la piel intacta, y por lo tanto puede aumentar la absorción de fluoruro por los dientes.

Ejemplo 27

Penetración de ácido nicotínico

Un grupo de dos ratas recibió 100 mg. de ácido nicotínico en 4 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100%, aplicados al abdomen

306377



anterior. Se mantuvo un estado númerdo de aplicación. Un grupo de control de dos ratas recibió 100 mg. de ácido nicotínico en 4 cc. de disolución salina. Al cabo de dos horas, el grupo de ensayo
5 mostró una notable vasodilatación de la piel junto con un aumento de la temperatura cutánea. Estos síntomas estuvieron ausentes en el grupo de control. Este ejemplo muestra una penetración mejorada de una vitamina con sulfóxido de dimetilo.

Ejemplo 28

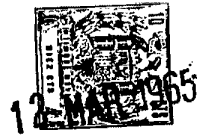
10

Penetración de alergen

Un hombre de veinticuatro años de edad tenía un historial de cuatro años de fiebre de heno recurrente, supuestamente basada en una alergia al polen de árbol. Le fué administrado localmente un extracto alérgico sobre el área superior del antebrazo izquierdo. A 2,5 centímetros por debajo de este área, fué
15 colocado un alergen en un cc. de sulfóxido de dimetilo al 100%. Debajo de este área fué colocado un cc. de sulfóxido de dimetilo al 100%. Una hora después solamente, mostró una indicación positiva la composición que contenía el extracto alérgico y el
20 sulfóxido de dimetilo. Esta indicación fué estimada como una "marcada" reacción positiva.

A este mismo sujeto se le administraron después dosis en aumento de extracto de árbol diluido, comenzando con una dosis inicial de 0,1 cc. colocados en un cc. de sulfóxido de dimetilo
25 al 100%, cada siete días. La dosis alérgica de árbol fué aumentada, pero fué suministrada siempre con un cc. de sulfóxido de dimetilo al 100%. La composición fué aplicada directamente sobre la piel sin recurrir a la inyección, por las vías intracutáneas y subcutáneas usuales. El alergen pasó a través de la
30 piel sin aguja, como mostró una reacción característica que ocurrió

306377



aproximadamente tres horas después de cada aplicación. Hubo una marcada disminución en la sintomatología del sujeto a los tres meses del tratamiento.

Ejemplo 29

5

Penetración de antihistamina

Fue tratado un sujeto varón de raza blanca que tenía un historial de tres horas de un resfriado común. Tenía congestión y descarga nasal marcadas. Se colocaron en cada orificio nasal dos mg. de Benadryl en 0,5 cc. de disolución salina normal. Los síntomas se disiparon, y el sujeto fue asintomático durante una hora y media. Fue colocado en cada orificio nasal medio cc. de sulfóxido de dimetilo en agua al 50%. Los síntomas se disiparon y permanecieron aliviados durante tres horas.

15

Una vez que volvieron los síntomas de congestión y descarga nasal, el sujeto fue tratado con 0,5 cc. de sulfóxido de dimetilo al 50% en una disolución acuosa que contenía 2 mg. de difenhidremina, una antihistamina muy conocida, que se suministra bajo la marca comercial de Benadryl. Los síntomas se aliviaron rápidamente, y permanecieron ausentes durante doce horas.

20

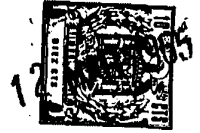
Ejemplo 30

Penetración de corticosteroides

Fue observado un estudiante de medicina de veinticuatro años de edad con dermatitis atópica de la fosa antecubital derecha. Le fueron aplicados tres cc. de sulfóxido de dimetilo al 100% cuatro veces al día, durante tres días. No se observó ninguna mejoría. Fue aplicado un mg. o 1/4 cc. de 21-fosfato de dexametasona (Decadron) cuatro veces al día, durante dos días, sin mejoría. Se dió una capa de un gramo de dexametasona 21 en

30

306377



3 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100% sobre el área implicada, cuatro veces al día durante tres días. Al cabo de este periodo había desaparecido toda señal de la reacción inflamatoria.

Este ejemplo muestra una acción mejorada del 21-fosfato
5 de dexametasona cuando se usa con sulfóxido de dimetilo.

Ejemplo 31

Penetración de corticosteroides inyectados

Fué examinado un hombre de raza blanca de cuarenta y dos
10 años de edad, con un historial de una semana de bursitis subdel-
toidea aguda del hombro derecho. Se inyectaron cuatro mg. de De-
cadron en la bolsa subdeltoidea derecha. El paciente estimó que
se consiguió aproximadamente un 20% de alivio en su molestia. Un
día después volvió todo el dolor. En este momento fué vuelto a in-
15 yectar con 4 mg. de Decadron, y se colocaron 4 cc. de sulfóxido
de dimetilo al 100% en la piel situada sobre la bolsa implicada.
Esta vez el dolor desapareció completamente y no se repitió.

Ejemplo 32

20 Penetración de absorbedor de ultravioleta

Un sujeto varón tenía una piel marcadamente sensible a la
luz ultravioleta. Se hizo una disolución de ensayo que contenía
1% de absorbedor de ultravioleta en sulfóxido de dimetilo al 100%.
Se preparó una disolución de control que contenía el absorbedor
25 de ultravioleta en etanol del 100%, y ambas disoluciones fueron
espesadas de modo similar con Carbowax 4000 para darles formas
de loción. El absorbedor de ultravioleta era 2,2'-dihidroxi-4-4'-
dimetoxibenzofenona. Se aplicaron las dos lociones a lados dife-
rentes de la cara del sujeto. Después de un día de fuerte exposi-
30 ción al sol, fué examinado el sujeto. El lado con la aplicación

306377



del control mostraba un marcado enrojecimiento. El lado con la aplicación de ensayo mostraba solamente un ligero enrojecimiento. Dos días más tarde, el lado de control estaba empollado, mientras que el lado de ensayo estaba normal y libre de enrojecimiento.

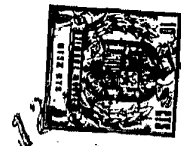
Ejemplo 33

Composiciones de anestésicos locales y sulfóxido de dimetilo

A un sujeto hembra de cuarenta años de edad con pruritis anal o prusito anal le fué suministrada una aplicación local de 3 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100% al área irritada. El alivio del picor se presentó en quince minutos y permaneció durante ocho horas. El sujeto se quejó de una leve "sensación de ardor" en el área de aplicación, que duró diez minutos. La misma sensación de ardor se manifestó después de cada una de cuatro aplicaciones a lo largo de un período de dos días.

Se preparó una disolución de xilocaína al 4% mezclando 25 cc. de xilocaína y 225 cc. de sulfóxido de dimetilo al 100%. Se aplicaron cuatro cc. de la mezcla al mismo sujeto, que manifestó un alivio similar de la molestia sin ningún "ardor". Este ejemplo muestra que pequeñas cantidades de un anestésico local atenuarán la molestia que puede surgir con la aplicación dérmica de altas concentraciones de sulfóxido de dimetilo.

306377

Ejemplo 34Penetración mejorada de colorantes

Se prepararon como sigue tres disoluciones de ensayo:

5	<u>Disolución de ensayo N° 1</u>	<u>Disolución de ensayo N° 2</u>	<u>Disolución de ensayo N° 3</u>
Colorante	100 mg.	100 mg.	100 mg.
Cloruro de sodio	c.s. para ser isotónica	c.s. para ser isotónica	c.s. para ser isotónica
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml.	c.s. hasta 100 ml	c.s. hasta 100ml
10 Fosfato trisódico (PO ₄ Na ₃)	0,05 M.	0,05 M.	Nada
Acido fosfórico (PO ₄ H ₃)	0,033 M.	0,033 M.	Nada
Sulfóxido de dimetilo al 100%	Nada	15 ml.	15 ml.

15 EL colorante era colorante azul Evans en cada uno de los casos. Se hizo una comparación en grupo con diferentes perros, evacuando la vejiga de cada perro, e instilando después cada disolución en un perro diferente.

20 La disolución N°2 mostró la mayor penetración, que fué clasificada como penetración máxima en la vejiga con coloración de las vísceras contiguas.

La disolución N° 3 mostró penetración en la pared de la vejiga, pero ninguna coloración de las vísceras contiguas.

25 La disolución N° 1, en acusado contraste, no transportó el colorante a través de la pared de la vejiga, pero coloreó la mucosa e impartió un ligero tinte azulado a la pared muscular de la vejiga.

Ejemplo 35

30

Penetración mejorada de salicilato

306377



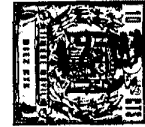
Se prepararon las tres mismas disoluciones de ensayo que en el ejemplo 34, excepto en que se añadieron 8 gramos por cada 100 cc. de salicilato de sodio a cada una de las disoluciones. Se hizo una comparación en grupo entre tres perros, evacuando la vejiga e instilando cada disolución en un perro distinto. Se tomaron muestras completas de sangre en momentos diferentes entre la 1/2 hora y las 4 horas después de la instilación. Fue tomada cada muestra de una vena de cada perro, y sometida al ensayo químico adecuado para determinar el contenido en salicilato en la forma de sal férrica. La cantidad de salicilato en las muestras de sangre de los perros tratados con la disolución N° 2 dio un promedio aproximadamente una o dos veces mayor que la cantidad tomada del perro tratado con la disolución N° 3:

Ejemplo 36

Penetración mejorada de sulfadiazina

Se prepararon las tres disoluciones de ensayo del Ejemplo 34, y se añadieron a cada disolución 5 gramos de sulfadiazina de sodio, de modo que estuviese presente en una cantidad del 5%. Fue instilada cada una de las disoluciones en las vejigas recientemente evacuadas de tres perros diferentes. Se tomaron muestras completas de sangre de una vena en veces diferentes desde la media hora hasta las 4 horas después de la instilación. Cada muestra de 10 cc. de sangre fue sometida al ensayo químico adecuado para determinar el contenido en sulfadiazina en forma del derivado diazotado. La sulfadiazina en las muestras de sangre del perro tratado con la disolución N° 2 era de seis a ocho veces más que la sulfadiazina en la muestra de sangre del perro tratado con la disolución N° 3.

306377



Ejemplo 37

Penetración mejorada de heparina a través de una membrana

Se prepararon las tres disoluciones del Ejemplo 34, y se añadieron a cada disolución 20.000 unidades de heparina. Cada disolución de ensayo fué instilada en la vejiga recientemente evacuada de un perro y en momentos diferentes desde la media hora a las 4 horas después de la instilación, fué tomada una muestra de sangre de 10 cc., y se realizaron medidas del tiempo de coagulación por el procedimiento normalizado (El ensayo Lee y White de tres tubos). El tiempo de coagulación de la muestra de sangre tomada de un perro tratado con la disolución Nº 1 no cambió, y los tiempos de coagulación para las muestras de sangre tomadas de los perros tratados con la disolución Nº 2 fueron aumentados sustancialmente hasta aproximadamente 1 1/2 hasta 8 veces con respecto, a los tiempos de coagulación de las muestras de sangre tomadas de los perros tratados con la disolución Nº 3, que contenía sulfóxido de dimetilo sin un sistema tampón.

Ejemplo 38

Penetración mejorada de sulfadiazina con tampón y tensioactivo

Se prepararon las tres disoluciones del ejemplo 34, y se añadieron adicionalmente a cada disolución 0,5 mg por cada 100 cc. de sulfosuccinato de dioctilo y sodio. Cada disolución fué instilada en la vejiga recientemente evacuada de un perro, y se tomaron muestras de sangre de 10 cc. en diferentes momentos a lo largo de un período de 1/2 a 4 horas después de la instilación. Cada muestra de sangre fué sometida al ensayo químico apropiado para determinar el contenido en sulfadiazina en forma del derivado diazotado. La cantidad de sulfadiazina en la muestra



de sangre tomada de los perros tratados con la disolución que contenía tanto el tensioactivo como el sistema tampón (Nº 2), era aproximadamente 1 vez mayor con respecto a la sulfadiazina en la muestra tomada de los perros tratados con la disolución Nº 2 del Ejemplo 34, en la que había un sistema tampón, pero ningún tensioactivo.

Ejemplo 39

Penetración mejorada de insulina en membranas

10 Se prepararon las siguientes disoluciones de ensayo:

	<u>Disolución 1</u> <u>(de control)</u>	<u>Disolución 2</u> <u>(de ensayo)</u>
15 Fosfato trisódico (PO_4Na_3)	0,05 M.	0,05 M.
Acido fosfórico (PO_4H_3)	0,033 M.	0,033 M.
Cloruro de sodio	0,067 M.	0,067 M.
Agua	c. s. para 100 ml.	c. s. para 100 ml.
Sulfóxido de dimetilo	Nada	15% en volumen
Heparina	150 mg.	150 mg.
20 Laurilsulfato de sodio	0,05 mg.	0,05 mg.

El pH de ambas disoluciones fué ajustado hasta aproximadamente 9,0. Se añadió a cada disolución insulina normal en una dosis basada en dos unidades por cada 0,45 kilogramos de peso corporal del animal. Una vez transcurrido un tiempo patrón después de la administración de las disoluciones de ensayo a las vejigas recientemente evacuadas de cinco perros, se tomaron muestras tipo de sangre, y se analizó el azúcar en la sangre por el método de Somogyi-Nelson. Se midieron los tiempos de coagulación de las muestras por el procedimiento de los tres tubos de Lee y White. Todos los perros tratados con la disolución Nº 2 tenían

306377



mayor disminución de glucosa en la sangre que los tratados
con la disolución Nº 1. Tres de los perros que recibieron la
disolución Nº 2 sufrieron un fuerte choque de insulina. Tres
de los cinco perros que recibieron la disolución Nº 2 tuvieron
5 una significativa elevación en el tiempo de coagulación, de
aproximadamente dos veces los valores de preinstilación. Los
que recibieron la heparina en la disolución Nº 1 no tuvieron
ningún cambio significativo en los tiempos de coagulación antes
y después de la instilación.

10

Ejemplo 40

Penetración en tejido mejorada con tensioactivo

Se prepararon dos disoluciones de colorante verde Kiton
(un colorante básico) al 1% en sulfóxido de dimetilo del 100%.
15 A una de las disoluciones fué añadido el 0,1% de tensioactivo
de dodecilmencenosulfonato de sodio. La otra disolución era una
de control sin tensioactivo. Ambas disoluciones fueron aplica-
das a la piel del antebrazo en diferentes sitios. Cinco minutos
después de la aplicación, ambas disoluciones fueron eliminadas
20 por lavado de la piel con jabón suave y agua. Observaciones vi-
suales simples mostraron que la intensidad de coloración era
mayor con la disolución de ensayo que contenía el tensioactivo.
Fué quitada la piel de los lugares de aplicación arrancando tiras
de la capa de piel de aproximadamente 0,5 mm. de espesor, con
25 cinta adhesiva. La penetración del colorante en la disolución
de ensayo era 1 mm. más profunda que con la disolución de con-
trol.

Los ejemplos precedentes muestran que una variedad de sus-
tancias fisiológicas causan un efecto donde previamente no hubo
30 ningún efecto, o realzan el efecto donde previamente solo hubo



un pequeño efecto. Se ha mostrado como pueden ser utilizadas
ventajosamente las composiciones que contienen sulfóxido de di-
metilo y una sustancia fisiológica. Los resultados perfecciona-
dos obtenidos cuando estas composiciones contienen un sistema
5 tampón farmacéutico y/o un tensioactivo se han mostrado también.

Se provee también que el sulfóxido de dimetilo y la sus-
tancia fisiológica puedan ser aplicados en operaciones en serie
separadas. Así, una disolución u otra forma farmacéutica de un
auxiliar de diagnóstico tal como un colorante puede aplicarse
10 a la piel, seguido de la aplicación de unos pocos cc. de sulfóxi-
do de dimetilo del 100% o de concentración inferior. Puede cam-
biarse también el orden de aplicación, de modo que el sulfóxido
de dimetilo se aplique en primer lugar. Solamente se requiere que
la separación en tiempo de las operaciones distintas no sea in-
15 debidamente prolongada, con el fin de que no disminuyan las ven-
tajas de la penetración mejorada.

Las composiciones que contienen sulfóxido de dimetilo, la
sustancia fisiológica, y, si se desea, un sistema tampón farmacéu-
tico y/o un tensioactivo, pueden suministrarse oralmente, pueden
20 ser inyectadas o pueden ser aplicadas localmente. Las inyecciones
pueden ser administradas intravenosamente o intramuscularmente,
pero las composiciones inyectadas se administraran entonces pre-
feriblemente a concentraciones inferiores de sulfóxido de dime-
tilo, de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 20%.

25 Como el sulfóxido de dimetilo es líquido a temperatura em-
biente, tiene excelentes propiedades como disolvente. Las dosi-
ficaciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una cantidad
dada de las sustancias fisiológicamente activas en una cantidad
seleccionada de sulfóxido de dimetilo. Las cantidades reales que
30 se combinan serán determinadas fácilmente por los expertos en esta

306377



técnica. Cualquiera de tales composiciones farmacológicas y sustancias fisiológicamente activas serán, naturalmente, purificadas de modo que sean farmacológicamente aceptables.

5 El sulfóxido de dimetilo, la sustancia fisiológica, y, si se desea, un sistema tampón farmacéutico y/o un tensioactivo, pueden ser incorporados en distintas composiciones, tales como disoluciones farmacéuticamente aceptables, pulverizaciones nasales, cremas, ungüentos, lociones, supositorios y colodiones. Las cremas pueden contener los ingredientes usuales para proporcionar una base que tenga una sustancia grasa como alcohol cetílico, un emulsificante como sulfato de laurilo, y agua. Pueden desearse entonces diferentes cantidades de sulfóxido de dimetilo para la crema. Pueden ser, por ejemplo, hasta aproximadamente el 50% en peso de sulfóxido de dimetilo. Los ungüentos
10 y lociones pueden prepararse utilizando, por ejemplo, glicoles polietilénicos de distintas viscosidades. Puede formularse otra realización combinando cantidades aproximadamente iguales, en peso, de ácido esteárico, alcohol cetílico, trietanolamina y monoestearato de glicerina junto con agua. Una forma de supositorio
15 podría hacerse a partir de un glicol polietilénico 4000 de alta viscosidad, agua y sulfóxido de dimetilo, que puede estar presente en una proporción de aproximadamente el 20% en peso.

Pueden ser utilizados varios disolventes aceptables para
25 las formas de disolución y pulverización nasal, tales como agua o disolución salina isotónica. El sulfóxido de dimetilo puede estar presente en ellas en varias concentraciones, por ejemplo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 75%, o mayores.

30 La cantidad de la sustancia fisiológica en la composición

306377



ha de ser una cantidad eficaz para una aplicación deseada. Des-
de luego, será determinada por los conocimientos ordinarios del
médico. Por "cantidad eficaz" se quiere decir la cantidad que
5 se desea. Esta estará determinada por muchos factores, tales co-
mo la identidad de la sustancia, su potencia y la condición del
sujeto. Pueden también ser requeridas administraciones o apli-
caciones repetidas, en el caso en que sea apropiado. Una vez más
el número de administraciones y la dosificación total serán de-
10 cididos por la experiencia del médico.

Las distintas formas farmacéuticas del sulfóxido de di-
metilo se suministran de modo deseable en cantidades determina-
das, por ejemplo en recipientes de un volumen dado. Pueden ser
al 100% o a concentraciones menores. Así, por ejemplo, pueden
15 suministrarse ampollas graduadas que por ejemplo contienen 5
cc. a concentración del 100%, en una forma farmacéuticamente
aceptable, junto con una sustancia. El médico solamente necesi-
ta abrir y administrar toda o una determinada parte a un suje-
to.

20 Esta solicitud que corresponde a las presentadas en los
Estados Unidos de América el 9 de Diciembre de 1963, bajo los
Números 328.908 y 329.151, se acoge a los beneficios del artí-
culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan
30 para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención

306377



en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.^o.- Procedimiento para la preparación de una composición penetrante para las membranas, caracterizado porque son combinadas cantidades efectivas de un material fisiológicamente activo y un sulfóxido de dialcoholo.

2.^o.- El 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.

3.^o.- El procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el sulfóxido de dialcoholo es sulfóxido de dimetilo.

4.^o.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el material fisiológicamente activo es seleccionado del grupo que consta de drogas, sustancias antibacterianas, vitaminas, insulina, auxiliares de diagnósticos tales como colorante, heparina, anestésicos locales, sustancias que inducen al sueño y compuestos químicos tales como fluoruros.

5.^o.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el material fisiológicamente activo y el sulfóxido de dialcoholo son combinados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6.^o.- El procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el vehículo es, por ejemplo, un disolvente, una crema, una loción, un ungüento, o un supositorio.

7.^o.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque también contiene un sistema tampón farmacéutico.

8.^o.- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque contiene también un tensioac-

30 6377



tivo.

9^a.-- El procedimiento según las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque el sistema tampón farmacéutico es un ácido fosfórico y una sal débil de ácido fosfórico.

5 10^a.-- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque el sistema tampón ajusta el pH hasta aproximadamente 9.

10 11^a.-- El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque contiene por lo menos aproximadamente un 0,005% en peso de un tensioactivo.

12^a.--Procedimiento para la preparación de una composición penetrante para las membranas.

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

15 Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

12 MAR 1965

Atarfe de Eizaburu
Per. P. A. 10/5

AVS. MM DU