

356142



MEMORIA DESCRIPTIVA  
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: RESEARCH CORPORATION

Residencia: 405 Lexington Avenue, NEW YORK 17,  
N.Y., EE.UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN  
PREPARADO ANTIBACTERIANO".

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense  
nº 653.830 de 17 de julio 1.967.

R/G.



Este invento se refiere a la preparación de compuestos anti-bacterianos y composiciones contentivas de los mismos.

5 Sabido es que numerosos compuestos poseen propiedades anti-bacterianas. Los compuestos anti-bacterianos comprenden nitrato de plata, las diversas sulfonamidas, tales como sulfadiazina, sulfamerazina, sulfanilamida y sulfamilón y los bien conocidos antibióticos, tales como las penicilinas, cefalotina, colistometato y similares. La existencia de sales de plata de p-aminobenceno sulfonamidas y su actividad quemoterapéutica son también conocidas, vease Pat.USA. 10 2,422.688. Esta patente describe la preparación de tales materiales como sulfatiazol de plata, sulfanilamida de plata, sulfadiazina de plata y sulfapiridina de plata. Las descripciones de esta patente se incorporan a la presente solicitud y se hacen parte de la misma.

15 En la publicación titulada "The Sciences", publicada por la New York Academy of Sciences, Vol. VI, No. 9, Febrero 1967, páginas 1-5, se describen dos tratamientos para quemaduras térmicas en seres humanos. Un tratamiento lleva implícita la aplicación de solución de nitrato de plata al 0,5%. Este tratamiento, aunque efectivo, tiende a producir dificultades para regular el fluido y las alteraciones electrolíticas en muchos pacientes durante el tratamiento. Parece que la 20 solución de nitrato de plata hipotónica produce durante el tratamiento pérdida de sodio, potasio y cloruro a partir de los fluidos corporales. Por ejemplo, el nitrato de plata reacciona con el cloruro en los fluidos corporales formando el cloruro de plata insoluble y eliminando por ende el cloruro del cuerpo. El otro tratamiento, denominado 25 terapia de quemaduras de sulfamilón, comprende la aplicación de una untura que contiene hidrocloreuro de sulfamilón (hidrocloreuro de p-amino metilbenceno sulfonamida) generalmente en forma de emulsión al 10% en una base cremosa. En esta terapia el sulfamilón se aplica directamente a las zonas quemadas del paciente. Un inconveniente de la terapia de 30



quemaduras a base de sulfamilón reside en el hecho de que el sulfamilón es un inhibidor de anhidrasa carbónica y ha dado como resultado acidosis respiratoria y otras alteraciones electrolíticas en los pacientes sometidos a tratamiento. Otro inconveniente de la terapia de quemaduras a base de sulfamilón es la seria quemazón experimentada cuando se aplica este material a las superficies quemadas.

Un objeto de este invento es proporcionar una terapia de quemaduras que aporta las ventajas de la terapia de quemaduras a base de nitrato de plata y sulfamilón anteriormente descrita sin sus inconvenientes inherentes.

Un objeto más de este invento es facilitar un método para preparar agentes anti-bacterianos y composiciones contentivas de los mismos, útiles para combatir infecciones en hombres y animales.

La forma en que éstos y otros objetos de este invento se logran se pondrá de manifiesto a la luz de la descripción que sigue, hecha con referencia a los planos anexos, en los cuales las figs. 1 y 2 ilustran gráficamente la eficacia y ventajas obtenibles en la práctica de este invento, particularmente cuando se emplean los agentes anti-bacterianos especiales aquí descritos en terapia de quemaduras.

Las soluciones acuosas de una sal de plata, tales como nitrato de plata, reaccionan con diversos agentes anti-bacterianos tales como las sulfonamidas, por ejemplo sulfadiazina, sulfanilamida, sulfamerazina, sulfamilón, y los bien conocidos antibióticos, como por ejemplo penicilina, cefatolina y colistometato, para formar la correspondiente sal de los agentes anti-bacterianos citados anteriormente. Estas sales de plata, cuando se emplean en el tratamiento de infecciones en personas y animales se ha comprobado que muestran propiedades anti-bacterianas, anti-fungicidas y/o anti-protozoicas, útiles por ejemplo en el tratamiento de tricomonas vaginitis. Más particularmente, se ha comprobado que los productos de reacción que resultan del



contacto de estas sales de plata con componentes de los flúidos corporales, en particular el componente cloruro, muestran propiedades anti-bacterianas.

5 Estas sales de plata son insolubles en agua, alcohol y éter y no parecen manchar u obscurecer como otras sales de plata, tales como nitrato de plata. En presencia de soluciones acuosas que contienen iones de cloruro, tales como las que pueden ejemplificarse por flúidos corporales contentivos de cloruro, estas sales de plata insolubles de los agentes anti-bacterianos proporcionan productos de reacción que poseen actividad anti-bacteriana y que son particularmente útiles en el tratamiento de quemaduras térmicas en personas y animales. Estos productos de reacción parecen contener un complejo activo contentivo de plata. Por consiguiente, cuando se exponen a flúidos corporales, por ejemplo cuando se aplican a superficies quemadas expuestas de personas y animales, estas sales de plata insolubles de los agentes anti-bacterianos mencionados anteriormente parecen proporcionar los beneficios combinados de la acción oligodinámica de la plata además de las ventajas de los agentes anti-bacterianos de por sí. Cuando se aplican en unguento a heridas producidas por quemaduras, estas sales de plata insolubles presentan la ventaja de la plata y de las sustancias anti-bacterianas en pequeño volumen sin el uso de soluciones hipotónicas y sin extraer electrólitos del cuerpo. Estas sales de plata insolubles solamente reaccionan gradualmente con los flúidos corporales en contacto con los mismos y por ende solo gradualmente liberan los productos de reacción anti-bacterianos para proporcionar un nivel sostenido de los productos de reacción anti-bacterianos en la zona de aplicación o tratamiento. Se mantendrá una concentración activa de estos productos de reacción durante 24-72 horas después de una sola aplicación. Como contraste, los agentes anti-bacterianos solubles, tales como sulfadiazina sódica, se consumirían

10

15

20

25

30



13

rápida-mente y no quedaría ningún agente quemoterapéutico después de unas horas.

5

Estas sales de plata, además de reaccionar con flúidos corporales contentivos de cloruro para proporcionar los productos de reacción anti-bacterianos de este invento, también parecen reaccionar con compuestos orgánicos sulfohidrílicos en contacto con los mismos.

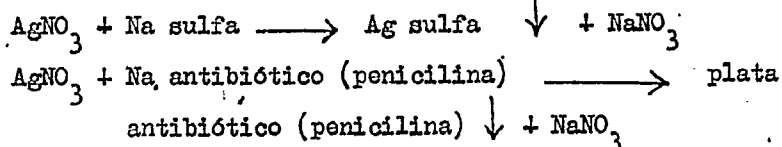
10

Las diversas sales de plata de agentes anti-bacterianos que son útiles de acuerdo con este invento incluyen penicilina de plata, cefalotina de plata, colistometato de plata y, en general, la sal de plata de los diversos antibióticos. Son de utilidad particular las sales sulfa de plata, especialmente sulfadiazina de plata.

15

Las sales de plata de los agentes anti-bacterianos se preparan, a título de ejemplo, haciendo reaccionar 0,1 mol de nitrato de plata en una solución al 10% en peso con 0,1 mol de una sulfonamida o un antibiótico disuelto o suspendido en agua destilada. La solución de nitrato de plata se añade a la sulfonamida o antibiótico con agitación vigorosa. Al ser añadido el nitrato de plata reacciona de acuerdo con la siguiente ecuación:

20



25

Al proceder a una nueva agitación, se forma una emulsión viscosa con la consistencia de crema batida. Se someten a centrifugación partes alícuotas de las emulsiones y se prueban los líquidos sobrenadantes en cuanto a exceso de nitrato de plata con NaCl y exceso de sulfonamida o el anión antibiótico añadiendo una gota o dos de solución de nitrato de plata diluido. Puede añadirse un pequeño exceso de la sulfonamida o el antibiótico en la preparación de estas emulsiones.

30

A continuación se lava el precipitado, preferentemente



5 varias veces, con agua destilada. Descablemente, la primera agua de lavado contiene aproximadamente 0,01  $\text{HNO}_3$  a fin de asegurar la extracción de cualquier plata excedente. Tras el lavado con agua, el residuo se lava con alcohol y después con éter y se se- ca en un desecador. Mediante estas operaciones, se producen pol- vos secos blancos formados por la sal de plata del agente anti- bacteriano. Estos polvos blancos son estables e insolubles en agua, alcohol y éter.

10 Los agentes anti-bacterianos de plata que pueden pre- pararse de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito com- prenden sulfadiazina de plata, sulfamerazina de plata, sulfatiazol de plata, sulfonanilamida de plata, sulfamilón de plata, los sul- foxazoles de plata, las sulfpirimidinas de plata, sulfaquinoxali- na de plata, las benoeno sulfonamidas sustituidas de plata, los 15 dióxidos de sulfamil benzotiadiazina de plata, tetraciclina de pla- ta, penicilina de plata, cefalotina de plata y colistometato de pla- ta y mezclas respectivas. Las sales de plata de los diversos agen- tes antibióticos bien conocidos se preparan fácilmente de acuerdo con este invento.

20 Fueron llevadas a cabo investigaciones para comprender mejor la química de los agentes anti-bacterianos de plata prepara- dos según este invento. Por ejemplo, se efectuaron pruebas para en- tender mejor la química de la sulfadiazina de plata. Estas pruebas sacaron a la luz el comportamiento químico poco corriente de la sul- fadiazina de plata. Se puso en contacto la sulfadiazina de plata 25 con soluciones acuosas de cloruro, tales como soluciones acuosas contentivas de ácido clorhídrico, cloruro amónico y cloruro sódico. En estas pruebas se observó que aumenta el valor pH de las solucio- nes, es decir, el sobrenadante. Por ejemplo, en contacto con sulfa- diazina el valor pH de la solución de cloruro amónico aumentó de 30



4,2 a 6,6. El valor pH de la solución acuosa de cloruro sódico aumentó de 6,9 a un valor aproximado de 7,4. Al poner en contacto sulfadiazina de plata con estas soluciones de cloruro se formó un precipitado pero aparentemente no se extrajo de la solución ningún cloruro.

Al ser puesta en contacto con una solución acuosa de cloruro sódico, la sulfadiazina de plata se disuelve gradualmente y parece que el anión de sulfonamida se convierte en solución. Se forma un precipitado pero, no obstante, parece que este precipitado no es cloruro de plata. A medida que se añaden crecientes cantidades de cloruro sódico a la sulfadiazina de plata, por ejemplo cantidades de NaCl con relación a sulfadiazina de plata en las proporciones molares de 1:1, 2:1, 5:1, 10:1 y 15:1, parece que se requieren aproximadamente 10 moles de NaCl por mol de sulfadiazina de plata para disolver 80% de la sulfadiazina de plata y aproximadamente 15 moles de NaCl para disolver 100% de la sulfadiazina. La reacción no es instantánea y parece requerir 5-20 minutos para obtener una solución máxima de la sulfadiazina a partir del precipitado con agitación vigorosa.

El precipitado que se forma cuando se hace reaccionar la sulfadiazina de plata con una solución acuosa de cloruro parece comprender en parte plata metálica. Si se forma de este modo la plata metálica parece ser debido a la reducción del catión de plata a plata metálica. Esta reducción iría acompañada de una correspondiente oxidación. Esta oxidación-reducción serviría para explicar una de las formas en las cuales la sulfadiazina de plata en contacto con una solución acuosa de cloruro y sus productos de reacción ejercen propiedades anti-bacterianas toda vez que los agentes oxidantes son a menudo agentes anti-bacterianos.

Más ilustrativo de la química de la sulfadiazina de plata



es su comportamiento hacia o reacción con grupos SH o sulfhidri-  
como, por ejemplo, en cisteína. Cuando se hace reaccionar nitra-  
to de plata con cisteína se produce una reacción de 1:1 mol. Como  
contraste la reacción de cisteína con sulfadiazina de plata indi-  
ca una combinación gradual de sulfadiazina con el grupo SH o sulf-  
hidrilo de cisteína y de ordinario se requieren varios excedentes:  
5 molares de sulfadiazina de plata para inactivar un grupo sulfhidri-  
lo. Por consiguiente, puede visualizarse la gradual inactivación  
de grupos sulfhidrilo a medida que se extienden durante el desarro-  
llo de microorganismos y que, a medida que se forman estos grupos  
10 sulfhidrilo en presencia de sulfadiazina de plata se inactivan los  
grupos SH y se inhibe el desarrollo de microorganismos. Las sales  
de plata de este invento inhiben el grupo sulfhidrilo (SH) de las  
enzimas proteolíticas y otras alterándolas de tal manera que favo-  
rezoan la disolución gradual del material proteináceo natural, como:  
15 por ejemplo piel quemada, con la producción de un exudado semi flú-  
ido exento de pus. Como contraste el nitrato de plata reaccionaría  
inmediatamente con cualesquiera grupos SH presentes y no existiría  
ningún otro ión de plata presente para reaccionar con el grupo SH  
20 dándose fin de la reacción.

En el caso de queratina de la piel, la proteína quera-  
tinica se caracteriza por un gran número de grupos SH. La combina-  
ción de una porción contentiva de plata u otra porción de sulfadia-  
zina de plata con estos grupos SH durante un largo periodo de tiem-  
po, por ejemplo muchas horas, rompería gradualmente los enlaces de  
25 la queratina, aflojando por ende este material tenaz y permitiendo  
nueva penetración o reacción de los agentes anti-bacterianos de pla-  
ta, por ejemplo sulfadiazina de plata, en el interior de zonas nue-  
vamente expuestas. Esta propiedad de los agentes anti-bacterianos  
30 de plata de este invento parece superar o evitar uno de los problemas



13

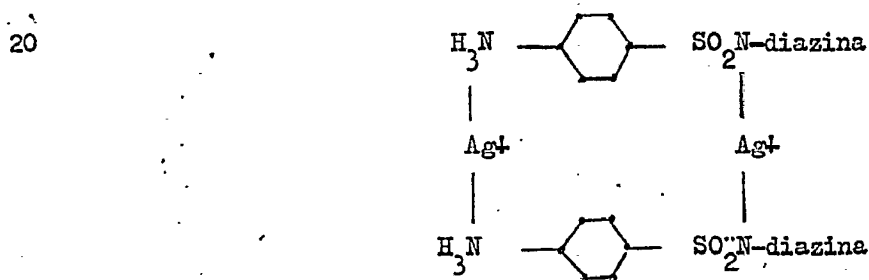
y deficiencias de muchos agentes anti-bacterianos conocidos, ya que muchos de éstos tienden a permanecer en la superficie, cuando se aplican corrientemente, y no pueden penetrar en el interior de zonas infectadas u otras. En cambio, los agentes anti-bacterianos de plata de este invento, particularmente sulfadiazinas de plata, parecen penetrar la piel necrótica y el tejido quemado y/o infectado. Cantidades considerables penetran en la sangre, según se demuestra por el nivel observado de sulfonamida en la sangre y su excreción en la orina tras la aplicación de la sulfadiazina de plata a las zonas heridas o infectadas. Cuando se usa sulfadiazina de plata en la terapia de las quemaduras la cantidad de una sulfonamida absorbida por el cuerpo incluso en el tratamiento de una quemadura muy extensa se halla bastante por debajo de los 4-10 gramos diarios usados en la terapia sistemática de sulfonamidas y los niveles respectivos en la sangre y orina son muy inferiores a los observados en dicha terapia de sulfonamida sistemática, de modo que puede reducirse al mínimo cualquier cuestión de toxicidad.

A la luz de las reacciones químicas previamente indicadas o relaciones entre los agentes anti-bacterianos de plata de este invento y los cloruros y compuestos contentivos de grupos sulfhidrilo, parece, a título de ejemplo, que en el caso de sulfadiazina de plata, las reacciones o relaciones químicas no implican un simple reemplazamiento del hidrógeno del grupo sulfonamido de sulfadiazina de plata por un ión de plata. Más bien parece que cuando un grupo sulfonamido, que puede ejemplificarse por sulfadiazina, se hace reaccionar con una sal de plata se forma un complejo aminoplatá que puede considerarse en cierto modo análogo al ión de plata amoniacaal formado cuando se añade amoníaco a las sales de plata. Es posible que el grupo amino del anillo benceno actúe como ión amoníaco



sustituído o que el grupo amino del anillo de benceno comparta o alternativamente enlace el ión de plata.

5 La base de cuanto antecede es la suposición de que, en la preparación de las sulfonamidas de plata fuera reemplazado el ión de hidrógeno sulfonamido con plata y que después se des-  
prendiera ésta presumiblemente en presencia de cloruro sódico acuoso formando cloruro de plata mientras que la plata amoniacal no puede ser precipitada por cloruro. Como contraste a las propie-  
10 dades químicas especiales de los agentes anti-bacterianos de plata de este invento, por ejemplo sulfadiazina de plata, el producto de reacción de nitrato de plata con ciertos amino benzoatos o ácido salicílico reaccionan con cloruro sódico para precipitar cloruro de plata. Por otra parte, y a título de contraste, las sales de plata de ácido salicílico y amino benzoatos poseen pocas más propiedades  
15 anti-bacterianas que el nitrato de plata en contraste con los agentes anti-bacterianos de plata del presente invento. En vista de lo que antecede, y en base a sus propiedades químicas poco comunes, la sulfadiazina de plata respondería a la fórmula:



Esta fórmula de sulfadiazina de plata está basada en sus reacciones químicas análogas a  $\text{Ag}(\text{NH}_3)^+ x$ , por ejemplo  $\text{Ag}(\text{NH}_2\text{R})^+ x$ . Las sales de plata o compuestos preparados de acuerdo con este invento pueden ser complejos con estructuras similares a los compuestos formados  
30 por cloruro de plata con aminas orgánicas, sulfuros, nitrilos y con



ésteres de ácido forforoso.

5 Nuevamente indicativas de las únicas propiedades químicas de los agentes anti-bacterianos de plata de este invento y particularmente ilustradas por la sulfadiazina de plata, se obtuvieron curvas de absorción ultravioleta para sulfadiazina de plata, sulfadiazina y el producto de reacción formado cuando se pone en contacto la sulfadiazina de plata o se suspende en una solución acuosa de cloruro sódico. En el caso del producto de reacción de sulfadiazina de plata y una solución acuosa de cloruro sódico, parece que la porción de sulfonamida pasa a solución.

10 Un examen de las curvas de absorción ultravioleta indica que para la sulfadiazina existe un grado máximo a 270  $\mu$  m (micras). Para el producto de reacción de sulfadiazina de plata y cloruro sódico acuoso la porción de sulfonamida muestra un grado máximo a 260  $\mu$  m con un saliente a 253  $\mu$  m descendiendo después pronunciadamente a 235  $\mu$  m. Estas curvas indican que la porción de sulfonamida liberada entre la reacción de sulfadiazina de plata y el cloruro sódico acuoso se altera en comparación con la sulfadiazina toda vez que las curvas de absorción ultravioleta no son las mismas. La

15 20 curva de absorción ultravioleta obtenida para la sulfadiazina de plata indica muy poca absorción ya que es muy ligeramente soluble en agua si bien se observó un grado máximo claramente a 264  $\mu$  m en lugar de a 270  $\mu$  m que es característico de la sulfadiazina.

25 En resumen, la prueba de absorción ultravioleta produjo tres curvas claramente distintivas para sulfadiazina, sulfadiazina de plata y el producto de reacción de sulfadiazina de plata y cloruro sódico. Estas curvas de absorción ultravioleta indican que el producto de reacción de sulfadiazina de plata y cloruro sódico es diferente de la sulfadiazina. Si la sulfadiazina de plata hubiera simplemente reaccionado con cloruro sódico y se hubiera fraccionado la

30



plata no podría esperarse que fuera alterado el espectro de la fracción o porción de sulfadiazina.

Se llevaron a cabo pruebas sobre penicilina de plata y cefalotina de plata (Keflin de plata). Se formó un precipitado cuando se pusieron en contacto la penicilina de plata y la cefalotina de plata con una solución acuosa de cloruro sódico. El precipitado derivado de la cefalotina de plata fue un precipitado negro y fue eliminado aproximadamente un 20% del contenido de cloruro de la solución acuosa de cloruro sódico. En el caso de penicilina de plata se observó que si bien se formó un precipitado no se extrajo ningún cloruro de la solución acuosa de cloruro sódico sobrenadante.

Los agentes anti-bacterianos de este invento, particularmente las sulfonamidas de plata, tales como sulfadiazina de plata, sulfatiazol de plata, sulfamilón de plata, sulfamerazina de plata, además de los antibióticos de plata, tales como penicilina de plata, son útiles en el tratamiento de infecciones, heridas y similares cuando se aplican en cualquier forma apropiada, como por ejemplo en forma sólida seca o en suspensión en un vehículo líquido adecuado o cuando se incorporan en un ungüento apropiado, tal como un ungüento o portador dispersible o soluble en agua. Particularmente apropiado como vehículo para los agentes anti-bacterianos de plata de este invento es una base de emulsión aceite-en-agua útil para incorporar medicamentos de piel comúnmente utilizados y fabricados por Burroughs Wellcome & Co., Tuckahoe, New York, y vendidos bajo la marca Neobase. Este material es no irritante, inodoro, hipo-alérgico y fácilmente eliminable de la piel, cuero cabelludo y otras superficies velludas mediante lavado con agua. Neobase es una emulsión semi-sólida agua-en-aceite contentiva de una proporción relativamente elevada de agua combinada con ésteres de alcohol polihídricos, propileno glicol



5 y una pequeña cantidad de petrolato líquido refinado. Neobase incluye también un preservativo contra moldes y bacterias, tales como metil-o-hidroxi benzoato. Otro vehículo portador apropiado es una base de emulsión fabricada y expandida por Dome Chemical Co. bajo el nombre comercial de Acid-Mantle. También son útiles otros vehículos portadores a base de emulsión o ungüentos apropiados.

10 Cuando se incorpora en un vehículo portador con base de emulsión o como suspensión en otros tipos de portadores, líquidos, semi-sólidos o sólidos, el agente anti-bacteriano de plata se halla de ordinario presente en una pequeña cantidad, por ejemplo del orden aproximado de 0,5% a 10% en peso, más o menos, por ejemplo en cantidades de 1% en peso, 2% en peso, 3% en peso, 5% en peso y 7,5% en peso.

15 Los agentes anti-bacterianos de plata pueden incorporarse en el vehículo portador o base de ungüento mezclando simplemente el agente anti-bacteriano de plata con la base de emulsión o vehículo portador seguido por mezcla y agitación hasta producir una mezcla sensiblemente homogénea. Una técnica especial de acuerdo con este invento para incorporar los agentes anti-bacterianos de plata  
20 en una base de emulsión, como por ejemplo Neobase, como vehículo portador, lleva implícito el hacer reaccionar soluciones equimolares de nitrato de plata y sulfadiazina, tal como sulfadiazina sódica, para producir 100 cc de una mezcla de reacción acuosa contentiva de sulfadiazina de plata. La mezcla de reacción acuosa resultante,  
25 una pasta blanca, se combina o mezcla después con aproximadamente 900 gramos de Neobase para producir un preparado sulfadiazina de plata-Neobase que contiene aproximadamente 1% en peso de sulfadiazina de plata. En la preparación de este producto se observó que cuando se hacen reaccionar soluciones equimolares de nitrato de plata y  
30 sulfadiazina sódica la mezcla reactiva resultante se hace primero



5 dura y gradualmente se convierte en blanda y esponjosa. Este material esponjoso se incorpora después en el vehículo portador Neobase. Inicialmente Neobase es un material bastante rígido, a modo de manteca. No obstante, cuando se incorpora la mezcla de reacción de sulfadiazina de plata acuosa, la mezcla resultante desarrolla una blandura similar a la de la crema agria cuajada o yogurt y muestra muy poca resistencia al flujo pudiendo aplicarse al tejido quemado con muy poco esfuerzo y presión.

10 Cuando se aplica un ungüento que contiene el agente anti-bacteriano de plata y vehículo portador respectivo, ejemplificado por una mezcla de Neobase contentiva de 1% en peso de sulfadiazina de plata, a una zona muy tierna, tal como una herida en carne viva o una quemadura incipiente o tejido granuloso, no se siente dolor alguno. Por el contrario, la aplicación del material es agradable y produce bienestar en el paciente y parece poseer  
15 propiedades anestésicas. Este placer y bienestar se halla en agudo contraste con el dolor agudo sentido de ordinario cuando se aplican ungüento de sulfamidón u otros medicamentos similares. El ungüento de sulfamidón es irritante y produce quemazón y dolor intensos inmediatamente después de su aplicación a una herida en carne viva  
20 o una quemadura incipiente.

A título de explicación, el efecto aliviador experimentado cuando se aplica un ungüento a base de sulfadiazina de plata-Neobase a una herida en carne viva o quemadura incipiente puede ser  
25 debido al hecho de que la sulfadiazina de plata es insoluble en suspensión y no en solución y no se disuelve en los flúidos corporales excepto solo muy gradualmente. En contraste, cuando se aplican sustancias normalmente solubles a una herida en carne viva resultan muy irritantes probablemente debido a la hipertonicidad o elevada  
30 concentración de la sustancia que tiene lugar cuando una sustancia



13

soluble se disuelve inmediatamente en el fluido corporal. La insolubilidad de la sulfadiazina de plata que en principio puede parecer un inconveniente es superada en virtud de su solución gradual peculiar en soluciones acuosas de cloruro sódico, por ejemplo en solución sódica de 0,14 mol y solución de cloruro de 0,11 mol, que son los componentes iónicos predominantes de los fluidos corporales.

5  
10  
15  
20  
25  
30

Quando se suministran los agentes anti-bacterianos de plata de este invento a pacientes que poseen grandes heridas producidas por quemaduras, por ejemplo en forma de unguento o composición a base de Neobase contentiva de aproximadamente 1-3% en peso de sulfadiazina de plata, no es preciso suministrar morfina u otra droga aliviadora de dolor antes de proceder a los cambios correspondientes. Esto se halla en marcado contraste con otras formas de terapia local. Los vendajes de gasa impregnados con un unguento de sulfadiazina de plata de acuerdo con este invento no se adhieren a las superficies de piel quemada incluso después de dos o tres días. En cambio, vaselina o gasa Furacin y otros vendajes aplicados a superficies de piel quemada se hacen adherentes y es necesario desprender violentamente la gasa de la herida. Esto produce un fuerte dolor y por lo común se suministra morfina al paciente en tales casos antes de proceder al cambio de vendaje. En contraste, los vendajes aplicados con pasta de sulfadiazina de plata-Neobase son indoloros cuando son extraídos. Asimismo, una pasta de sulfadiazina de plata-Neobase, dado que su aplicación es indolora e incluso agradable, puede aplicarse rápida y generosamente extendiéndola a mano sobre el tejido en carne viva incluso en el caso de grandes heridas producidas por quemaduras.

Las bases de unguento solubles en agua, tales como Neobase, que contienen 0,1-5,0% en peso, por ejemplo 0,5-5,0%, de estos



agentes anti-bacterianos de plata, tales como sulfadiazina de plata, sulfatiazol de plata, colistometato de plata, sulfamilón de plata, sulfamerazina de plata, permanecen blancas durante muchas semanas tanto en el tarro como cuando se aplican a heridas producidas por quemaduras. Las suspensiones acuosas de los agentes anti-bacterianos de plata de este invento permanecen emulsificadas durante muchas horas en contraste con las sales de plata insolubles corrientes, tales como cloruro de plata, las cuales precipitan en unos minutos.

5  
10  
15  
Se llevaron a cabo pruebas in vitro que demostraron la eficacia de los agentes anti-bacterianos de plata de este invento. En estas pruebas fueron impregnadas piezas de papel de filtro de 0,5 cm cuadrados en suspensiones de los agentes anti-bacterianos de plata, por ejemplo sulfadiazina de plata, de modo que cada pieza de papel de filtro contenía aproximadamente 0,04 mg. del agente anti-bacteriano. Los cuadros de prueba fueron colocados en un agar nutritivo inoculado con diversas dosis de aeruginosa Pseudomonas aislada de pacientes de hospital. De las 13 dosis de Pseudomonas aeruginosa probadas todas fueron inhibidas.

20  
25  
30  
También fueron llevadas a cabo pruebas in vivo para demostrar la efectividad de los agentes anti-bacterianos de plata en la terapia de quemaduras. En estas pruebas se emplearon ratones escaldados contaminados con Pseudomonas aeruginosa. Los ratones escaldados fueron contaminados sumergiendo sus rabos en una solución de caldo de cultivo mantenido durante la noche de Pseudomonas aeruginosa. La terapia local fue iniciada varias horas más tarde sumergiendo los ratones en una solución al 0,5% en peso de nitrato de plata o extendiendo el 10% en peso de ungüento de hidrocloreuro de sulfamilón o ungüento de sulfonamida de plata (1% en peso de sulfadiazina en Neobase) sobre los cuerpos velludos y colas. Tras unas cuantas pruebas



preliminares de tratamiento más frecuente estos experimentos fueron conducidos mediante una aplicación diaria del unguento o inmersión en la solución o suspensión. Los ratones fueron guardados en jaulas con virutas que se cambiaban diariamente. 5 Una vez muertos los ratones, se efectuaron en algunos casos cultivos de sangre extraída del corazón. Estas pruebas fueron positivas en cuanto a Pseudomonas.

10 En las páginas 1 y 2 de los planos se muestran experimentos típicos tras una pequeña quemadura (rabo y ambos muslos), aproximadamente 25-30% de la superficie del cuerpo, y grandes quemaduras, aproximadamente 65% de la superficie del cuerpo. En la Tabla I que sigue se resumen los resultados de las pruebas in vivo.



TABLA I

Ratones con quemaduras en un 30% tratados con colas sumergidas en dilución de cultivo de P. Aeruginosa en una proporción de 1:1. La terapia local comenzó 4-6 horas después del tratamiento y diariamente durante 8 días o más.

Días muerte tras quemaduras

Terapia	Ratones	1-3	4-7	8-11	12-15	16-31	Mortandad total (%)
No tratados <sup>Ⓜ</sup>	70	31	29	3	-	-	90,0
1% en peso AG-sulfadiazina en Neobase	84	3	6	6	2	0	20,2
Sulfadiazina	20	2	14	0	0	-	80,
AgNO <sub>3</sub> sol. - 0,5%	40	4	8	8	5	2	67,5
Sulfamilon	40	1	21	7	1	5	87,5
AG-p-aminobenzoato	20	10	9	1	-	-	100,
AG-p-nitrobenzoato	20	6	13	1	-	-	100,
Ungüento (Neobase) base	20	4	8	0	0	1	65,
NaCl sol. - 0,9%	20	2	7	6	2	1	90,

<sup>Ⓜ</sup> Ratones escaldados pero no infectados con Pseudomonas no sucumben.

1

TABLA I

5

Ratones con quemaduras e dilución de cultivo de F terapia local comenzó 4-  
te durante 8 días o más.

Dí

	<u>Terapia</u>	<u>Ratones</u>	<u>1-3</u>	<u>4-7</u>
10	No tratados <sup>■</sup>	70	31	29
	1% en peso Ag-sulfadiazina en Neobase	84	3	6
	Sulfadiazina	20	2	14
	AgNO <sub>3</sub> sol. - 0,5%	40	4	8
	Sulfamilon	40	1	21
15	Ag-p-aminobenzoato	20	10	9
	Ag-p-nitrobenzoato	20	6	13
	Ungüento (Neobase) base	20	4	8
	NaCl sol. - 0,9%	20	2	7

20

<sup>■</sup>Ratones escaldados pero no infectados con Pseudomonas no sucumb

25

30



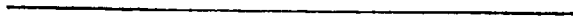
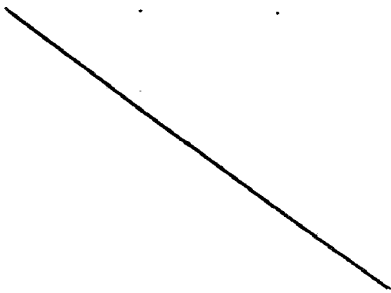
TABLA I

... con quemaduras en un 30% tratados con colas sumergidas en  
... de cultivo de P. Aeruginosa en una proporción de 1:1. La  
... local comenzó 4-6 horas después del tratamiento y diariamen-  
te 8 días o más.

Días muerte tras quemaduras

<u>nes</u>	<u>1-3</u>	<u>4-7</u>	<u>8-11</u>	<u>12-15</u>	<u>16-31</u>	<u>Mortandad total (%)</u>
	31	29	3	-	-	90,0
	3	6	6	2	0	20,2
	2	14	0	0	-	80,
	4	8	8	5	2	67,5
	1	21	7	1	5	87,5
	10	9	1	-	-	100,
	6	13	1	-	-	100,
	4	8	0	0	1	65,
	2	7	6	2	1	90,

...omonas no sucumben.





También se obtuvieron datos en pruebas similares llevadas a cabo con otros organismos, tales como estafilococos aureus, y estos datos muestran que la sulfadiazina de plata y el sulfatiazol de plata fueron efectivos en cuanto a la reducción de grado de mortandad.

5

La superioridad de los agentes anti-bacterianos de plata en términos de creciente y prolongada supervivencia según se indica en la siguiente Tabla I y se ilustra en las figs. 1 y 2 es obvia.

10

Tras la pequeña quemadura se separó el escar en aproximadamente tres semanas y apareció un epitelio color de rosa de aspecto saludable. Los tejidos y piel de los ratones tratados con nitrato de plata se oscurecieron. Con respecto a los pocos ratones que sobrevivieron sin ninguna terapia anti-bacteriana, la separación del escar no tuvo lugar en tres semanas. En otros experimentos que terminaron en el plazo de tres semanas apareció una evidencia similar de curación. En dos experimentos se interrumpió la terapia después de siete días en la mitad de los ratones supervivientes, ver fig. 2 de los planos. En muchos casos, aumentó de repente la mortandad sugiriendo bien reinfección o persistencia de organismos virulentos. Un baño diario en agua o solución salina con extracción de costras y tejido necrótico, como se hace en las personas, sin duda mejoraría los resultados evitando la reinfección. En algunos experimentos fue medida la longitud de cola viable. Los resultados de estas pruebas se muestran en la Tabla II a continuación.

15

20

25

30



TABLA II  
LARGOS DE COLA VIABLE A LOS 18 DIAS  
DESPUES DE LAS QUEMADURAS

	<u>Terapia</u>	<u>Largos cola viable - cm (término medio)</u>
5	Cola normal (ratones 22-24 g)	9,0
	Ungüento Neobase solamente	0,9 ^
	Solución AgNO <sub>3</sub> - 0,5% en peso	1,9 ^
	Ungüento sulfamilón	2,5 ^
	Ungüento sulfadiazina Ag	3,2

10 (Quemadura de tercio inferior de cuerpo a 70°C por 6 seg.)

^Término medio de pocos supervivientes - ver Tabla I

15 y solo parcialmente revelan la superioridad del agente anti-bacteriano de plata, por ejemplo sulfadiazina de plata, y demuestran que la infección posterior a la quemadura juega un papel importante al causar una pérdida considerable de piel y músculo a partir de cola y extremidades.

20 En pruebas llevadas a cabo se comprobó que un ungüento que contenía un 1% en peso de sulfadiazina de plata en una base soluble en agua, a saber Neobase, era calmante y no manchaba los tejidos ni la ropa y parecía controlar la infección.

25 La toxicidad de los agentes anti-bacterianos de plata juzgada en ratones quemados tratados con 1% en peso de suspensión de sulfadiazina de plata o ungüento no resultó evidente. La absorción fue evaluada por la excreción de sulfadiazina en la orina tras implantación en los tejidos cutáneos de perros. Dosis de 100 mg en suspensión al 1% o ungüento al 0,5% dan como resultado niveles inferiores a 10 mg. por 100 ml. de orina diariamente durante tres días. Estos bajos valores se hallan en marcado contraste con los altos niveles obtenidos tras implantación de las sales sódicas solubles.

30 Después de aplicar 300 gm del ungüento de sulfadiazina de plata al



1% en peso a 1 metro cuadrado de superficie en pacientes el nivel sanguíneo de sulfadiazina osciló de 2,0 a 3,7 gm% y desde 116 a 336 mg% de sulfadiazina libre fue excretada en la orina en las siguientes 24 horas. Esto representa de 4 a 13% de la cantidad total aplicada a las superficies quemadas.

La inyección intraperitonea de la suspensión de sulfadiazina de plata causó convulsiones y muerte tras 0,04 g/kg de peso de cuerpo pero no aparecieron síntomas y no se produjeron muertes en 48 horas tras 0,01 g/kg de peso de cuerpo en grupos de diez ratones. Estos experimentos fueron conducidos en paralelo con soluciones equimolares de  $\text{AgNO}_3$  y se comprobó que eran idénticos los valores de toxicidad. Estos agentes anti-bacterianos de plata parecen ser no tóxicos cuando se aplican corrientemente y esto se halla de acuerdo con las observaciones ya hechas con respecto a otros compuestos de plata corrientemente aplicados.

Los resultados de estas pruebas indican que los ratones quemados son en extremo susceptibles de contraer infección con *Pseudomonas aeruginosa*. La aplicación local una vez al día de solución de nitrato de plata al 0,5% o unguento de sulfamilón al 10% en peso redujo la mortandad de 80% a aproximadamente 50%. En cambio, la aplicación local una vez al día de un unguento que contenía 1% en peso de sulfadiazina de plata redujo la mortandad entre 5% y 20% en ocho días o más en numerosos experimentos que implicaron aproximadamente 980 ratones. Además, la destrucción de piel y músculo post-quemadura por infección fue disminuida en gran medida en ratones supervivientes tratados con el unguento de sulfadiazina de plata. Estos experimentos indican que en ratones quemados infectados con *Pseudomonas aeruginosa*, el agente anti-bacteriano de plata, por ejemplo sulfadiazina de plata, es superior al nitrato de plata y al sulfamilón en términos de supervivencia total, curación de he-



ridas y ausencia de toxicidad sin mancha de tejidos.

El uso de agentes anti-bacterianos de plata para producir actividad anti-bacteriana en flúidos corporales representa un nuevo logro en quemoterapia tópica.

5 De acuerdo con este invento puede emplearse un solo agente anti-bacteriano de plata o mezclas correspondientes. Por ejemplo, se emplean útilmente mezclas de sulfonamidad de plata y/o mezclas de antibióticos de plata, tales como penicilinas de plata, y combinaciones de sulfonamidas de plata y antibióticos de  
10 plata. Asimismo, además de los agentes anti-bacterianos de plata pueden emplearse en terapia de quemaduras mezclas de los agentes anti-bacterianos de plata junto con salicilato de plata que se sabe es útil en terapia de quemaduras como ayuda para el desprendimiento de tejido muerto. Asimismo, pueden emplearse otros materia-  
15 les de valor específico y compatibles con los agentes anti-bacterianos de plata de este invento.

También se han llevado a cabo pruebas en seres humanos y los resultados son prometedores. En un caso se utilizó sulfadiazina de plata en una base de unguento (Neobase) para tratar una pe-  
20 queña quemadura. Al ser tratada, la pequeña quemadura se curó bien. Durante el tratamiento, se comprobó que el unguento era calmante y no manchaba.

Las pruebas llevadas a cabo sobre pacientes humanos que sufrían de grandes quemaduras han demostrado que los agentes anti-  
25 bacterianos de plata de este invento, particularmente sulfadiazina de plata en una base de unguento soluble en agua (Neobase), eliminan por completo la infección procedente de Pseudomonas aeruginosa y muchos otros organismos. No se experimentó dolor alguno con la aplicación del unguento de sulfadiazina de plata que realmente "pro-  
30 dujo bienestar" al ser aplicado a las superficies de piel quemadas.



Los vendajes fueron extraídos fácilmente y no se experimentó adherencia a la herida o superficies quemadas. Se observó una buena cura de heridas de densidad parcial (segundo grado) que no requirieron injerto de piel. Asimismo los injertos de piel crecientes  
5      toleraron el unguento aplicado y se evitaron las infecciones post-injerto.

Según se indica anteriormente, los agentes anti-bacterianos de plata de este invento pueden emplearse sensiblemente en cualquier forma, en seco, sólido o polvo, en suspensión en un líquido  
10      portador apropiado o en una crema o unguento. En una forma fácil de aplicar los agentes anti-bacterianos de plata pueden aplicarse en recipientes a presión de tipo aerosol a partir de los cuales pueden distribuirse los agentes anti-bacterianos de plata como una pulverización, una crema espumosa, una forma sólida y seca finamente dividida o en combinación con un material plástico formador de película.  
15

Las sales de cobre de sulfadiazina y de los agentes anti-bacterianos mencionados, por ejemplo sulfa drogas que comprendan las sulfonamidas y los antibióticos, también parecen ser útiles de acuerdo con las prácticas de este invento. Haciendo reaccionar 1 mol de  
20      cloruro cúprico con 2 moles de sulfadiazina sódica se produce la sal cúprica de sulfadiazina. Esta es una sustancia marrón verdosa oscura. Las sales cúpricas poseen la ventaja de que el cobre es no solamente anti-bacteriano sino también anti-fungicida y anti-protozoico. Además las sales de cobre resultarían menos costosas que las sales de plata.  
25      Se sabe que el cobre forma complejos amónicos cúpricos análogos a los complejos amónicos de plata. Otros metales pesados además del cobre y de la plata parecen producir agentes anti-bacterianos útiles de acuerdo con este invento. Tales metales pesados apropiados incluyen oro, níquel, estaño, cinc, mercurio, platino, osmio, molibdeno y titanio.

30      Según resultará evidente para los expertos en la materia,



13

a la luz de la descripción que antecede, son posibles muchas sustituciones, alteraciones y modificaciones en la práctica de este invento sin apartarse del espíritu o alcance respectivos.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

5

~~\_\_\_\_\_~~



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un preparado anti-bacteriano, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un antibiótico con una sal de un metal pesado.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se combina y mezcla el producto de reacción con un vehículo portador soluble o dispersible en agua.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que se incorpora en el preparado una  
10 sal de un metal pesado de una sulfonamida.

4. Un procedimiento para producir un preparado anti-bacteriano, caracterizado por el hecho de que se combina y mezcla una sal de metal pesado de un antibiótico o una sulfonamida con un  
vehículo portador soluble o dispersible en agua.

15 5. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 o 4, caracterizado por el hecho de que la sulfonamida se selecciona del grupo sulfadiazina, sulfamerazina, sulfonanilamida, sulfatiazol, sulfapiridina, sulfamilón, sulfoxazol, sulfprimidina, sulfaquinoxalina, una sulfonamida de benceno sustituida y un dióxido de sulfamil benzotiadiazina.  
20

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el metal pesado es plata.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que el metal pesado es  
25 cobre.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar una solución acuosa de una sal de plata con el antibiótico.

30 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones



13 JUL 1968

ciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el antibiótico es penicilina, cefalotina, tetraciclina o colistometato.

5

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que se incorpora en el preparado salicilato de plata.

10. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN PREPARADO ANTIBACTERIANO".

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintiseis páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 13 de julio 1.968

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

15

20

25

30

376142

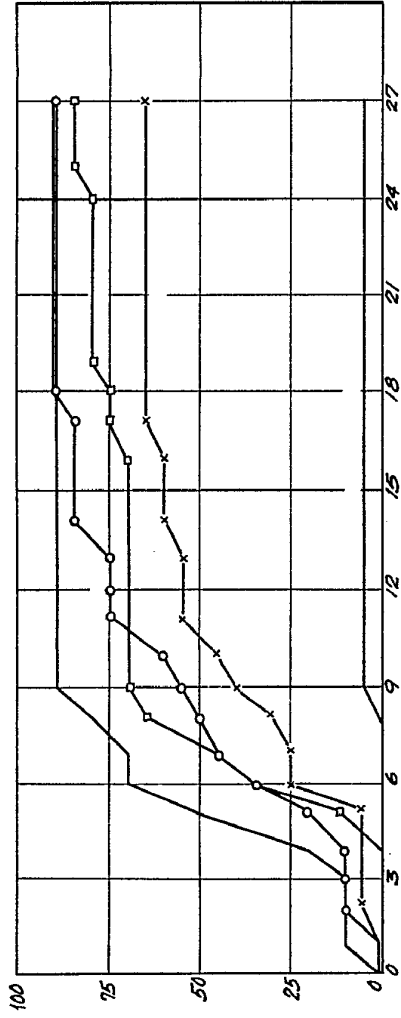


Fig. 1.

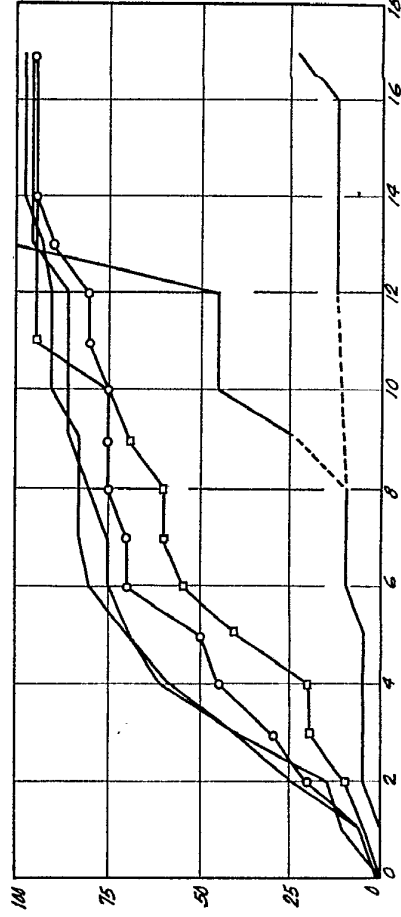


Fig. 2.

ESCUELA VARIABLE  
 MADRID, LE DE  
 BERNARDO UNGRÍA  
 P. P. *mu*

356142

Fig. 1.

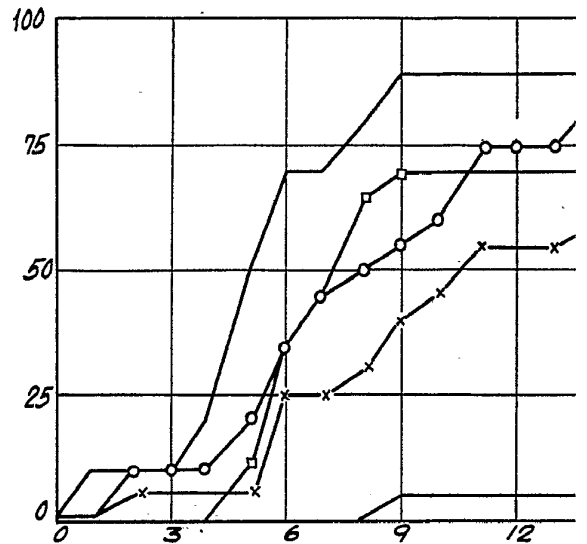
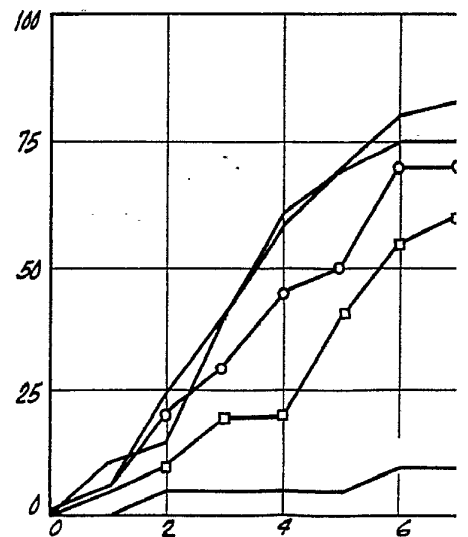
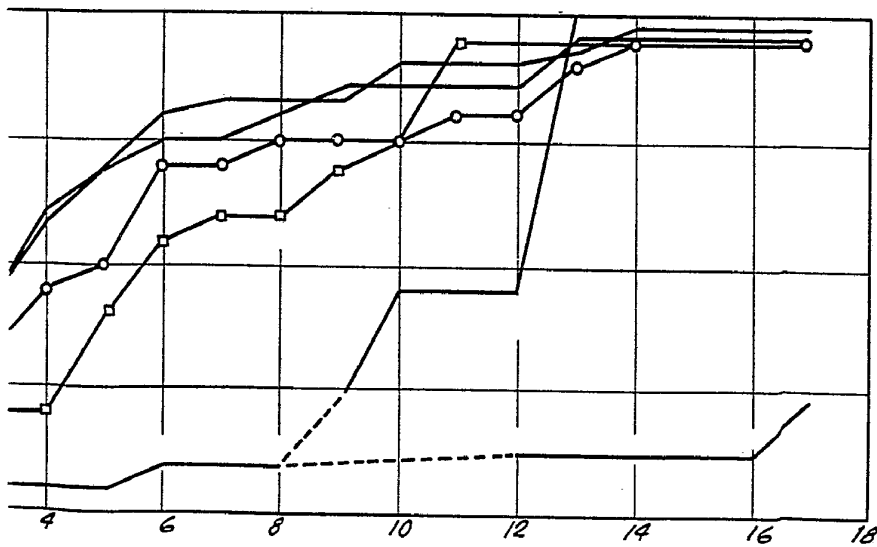
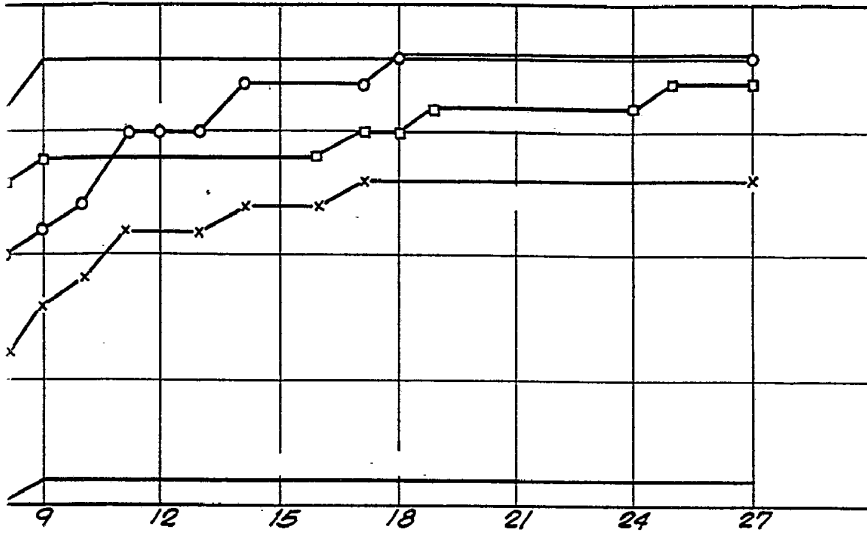


Fig. 2.





1968



ESCALA VARIABLE  
MADRID, 1 DE Julio DE 1968  
BERNARDO UNGRÍA  
P. P.