



Nº 360.364

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>A</u> <u>61</u>
SUBCLASE <u>K</u> _____

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: 5-1,2-chome, Nihombashi-Honcho, Chuo-ku,

TOKYO, Japon.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE INYECCIONES".

Prioridad: Patentes japonesas n.º 74163/67 del 18.11.67  
81175/67 20.12.67.



1           Este invento se refiere a una nueva aplicación de los  
aminoácidos básicos. Más especialmente, el invento se refie-  
re al uso de por lo menos un aminoácido seleccionado entre  
el grupo formado por arginina, lisina, ornitina y sus sales  
5 de adición con ácido no tóxicas, como aliviadores del dolor  
producido en la administración de inyecciones por vía intra-  
muscular, subcutánea o intraepitelial.

Si se prepara una inyección disolviendo simplemente  
un medicamento en agua para inyecciones, muchos de los medi-  
camentos inyectables producen dolor al paciente (incluidos  
10 los animales) en la región en que es administrada la inyec-  
ción, que puede variar desde un dolor inmediato y transito-  
rio a un dolor de incluso varias horas de duración, depen-  
diendo de las propiedades inherentes del medicamento indivi-  
dual. Algunos de ellos producen un dolor intolerablemente  
15 intenso.

Para eliminar el dolor en la administración de inyec-  
ciones se han adoptado hasta la fecha diversos métodos, ta-  
les como preparar inyecciones isotónicas con los humores  
20 corporales, ajustar el pH de las inyecciones y añadir a las  
mismas un analgésico, por ejemplo alcohol bencílico, gluco-  
sa o gluconato cálcico o una anestesia local, por ejemplo  
procaína o lidocaína.

En muchos casos, sin embargo, el problema no ha podi-  
do ser resuelto todavía empleando estos medios. La adición  
25 de una anestesia local no es favorable, puesto que puede pro-  
ducir reacciones secundarias en el paciente, tales como  
shocks resultantes de su constitución hipersensible.

El objeto o propósito del presente invento reside en  
30 proporcionar un método de aliviar el dolor en la administra-



1 ción de inyecciones. Otro objeto del invento es proporcionar inyecciones que no produzcan ninguna reacción secundaria, tal como el dolor durante su administración.

5 Después de laboriosas investigaciones se ha encontrado que cuando se añade a una inyección, que de otro modo sería de administración dolorosa, por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo formado por arginina, lisina, ornitina y sus sales de adición con ácido no tóxicas, la inyección queda bastante exenta de reacciones secundarias  
10 tales como dolor o shock durante su administración. Es sorprendente que los aminoácidos básicos citados y sus sales de adición con ácido produzcan el efecto de eliminar el dolor provocado por la administración de inyecciones que era imposible eliminar incluso mediante el uso de un analgésico  
15 como alcohol bencílico o de una anestesia local como la procaína. Por lo tanto, la característica esencial del presente invento reside en el descubrimiento de una propiedad valiosa e inesperada de unos aminoácidos básicos específicos y de sus sales de adición con ácidos.

20 Como medicamentos cuya administración por inyección puede esperarse que sea dolorosa podemos mencionar los compuestos del grupo de la vitamina B, sus derivados y sus sales, tales como hidrocloreuro de vitamina B<sub>1</sub>, hidrocloreuro de tetrahidrofurfurildisulfuro de tiamina ("Fursultiamine"),  
25 hidrocloreuro de N-[1-(1,3-oxatian-2-oxo-4-iliden)etil]-N-[(4-amino-2-metil-5-pirimidil)metil] formamida ("Cycotiamine"), hidrocloreuro de disulfuro de O-butiriltiamina, sal sódica de cocarboxilasa, hidrocloreuro de vitamina B<sub>2</sub>, fosfato de riboflavina, dinucleótido flavin-adenina, amida de ácido nicotínico, etc, vitamina C y sus sales, glutatión y sus sa-

30



1 les, succinato de cloranfenicol, solución tampón de ácido  
cítrico y similares. Sin embargo, el presente invento pue-  
de ser aplicado a todos los medicamentos que por administra-  
ción por inyección pueden producir dolor. Agregando por lo  
5 menos uno de los aminoácidos básicos o de sus sales a estos  
medicamentos al preparar las inyecciones, se consiguen inyec-  
tables que difícilmente producen dolor al ser administrados.

Las inyecciones de acuerdo con el presente invento se  
preparan generalmente disolviendo el medicamento y el amino-  
10 ácido básico o su sal en agua para inyecciones. En tanto en  
cuanto no se perjudique al objeto del presente invento, pue-  
den añadirse a las inyecciones cualquiera de los aditivos  
habituales, como agentes para ajustar el pH, agentes estabi-  
lizadores, agentes preservadores y similares. Las inyeccio-  
15 nes de acuerdo con el presente invento pueden ser de las lla-  
madas de un solo líquido en las que tanto el medicamento co-  
mo el aminoácido básico o su sal están disueltos juntos o  
de las llamadas de dos líquidos en las que el medicamento y  
el aminoácido básico o su sal están herméticamente cerrados  
20 en dos ampollas o viales distintos, en forma de polvo o de  
solución y se mezclan en el momento de su empleo.

Los aminoácidos básicos utilizables de acuerdo con  
el presente invento son arginina, lisina y ornitina, como  
ya se ha descrito y las sales de adición con ácido, no tóxi-  
25 cas, de estos aminoácidos, por ejemplo los hidrocioruros.

Cuando se emplea una combinación de dos o más aminoáci-  
dos básicos, puede adoptarse cualquier combinación de base  
libre/base libre, sal de adición con ácido/sal de adición  
con ácido o base libre/sal de adición con ácido. Los amino-  
30 ácidos básicos o sus sales de adición con ácido se emplean



1       preferiblemente en cantidades no superiores a 20 veces la  
cantidad del agente medicamentoso principal. No obstante,  
pueden ser agregados al medicamento incluso en una canti-  
dad considerablemente grande, apenas sin ningún peligro,  
5       puesto que por sí mismos no son tóxicos.

En la descripción que sigue se muestran los resulta-  
dos de los experimentos realizados para demostrar el efec-  
to aliviador del dolor conseguido en la administración in-  
tramuscular de las inyecciones preparadas de acuerdo con  
10       el presente invento.

EXPERIMENTO 1

Reacciones de los perros frente al dolor al serles adminis-  
tradas las inyecciones

15       Un perro adulto embozalado se tumba sobre su abdomen  
y se sujeta por las patas delanteras y traseras en una po-  
sición tal que le permita mover la cabeza a voluntad. Se  
corta el pelo de la parte posterior del abdomen y en cual-  
quier punto de la piel desnuda se administra por vía intra-  
cutánea 0,1 ml de diversas inyecciones que van a ser proba-  
20       das, mediante una aguja de tuberculina. Se observa las reac-  
ciones del perro frente a la inyección y se clasifican de  
la forma siguiente.

- 25       - = ninguna reacción  
      + = temblor y erección de las orejas  
      ++ = vuelta de la cara  
      +++ = ladra o trata de mordey  
      ++++ = trata de morder o escapar al mismo tiempo que  
          ladra

Los resultados están indicados en la siguiente Tabla I.



TABLE I

1	Medicamento		Mediavo robado		Reacciones frente al dolor					
	Nombre	Conc. mg/ml	Nombre	Conc. mg/ml	Patros utilizados	-	+	++	+++	++++
5	Mutation	50	Cloruro sódico	6,5	9	0	0	0	4	5
	"	"	Arginina	23,4	14	11	3	0	0	0
	"	"	Lisina	24	10	6	2	0	0	0
	Hidrocloruro de Dyotiamin	10	--	--	10	0	0	0	1	9
10	"	"	Hidrocloruro de arginina	121,0	12	9	3	0	0	0
	"	"	Hidrocloruro de ornitina	100	12	8	4	0	0	0
	Fosfato de riboflavin	10	Cloruro sódico	8,0	8	0	0	0	2	6
	"	"	Hidrocloruro de arginina	70,0	10	7	3	0	0	0
15	"	"	Hidrocloruro de lisina	30,0	10	6	4	0	0	0
	"	"	Ornitina	25	10	6	4	0	0	0
	Succinato de cloruro Tetolol	250	Hidróxido sódico	23,6	12	0	0	0	0	12
	"	"	Arginina	106	12	8	4	0	0	0
20	"	"	Ornitina	80	12	7	5	0	0	0
	Hidrocloruro de sulfamidin	2,5	Cloruro sódico	8,0	4	0	0	0	0	4
	"	"	Hidrocloruro de arginina	121,0	8	5	3	0	0	0
	"	"	Hidrocloruro de lisina	105,0	10	6	4	0	0	0
25	Hidrocloruro de tiamin	5	Cloruro sódico	9,0	10	0	0	0	2	8
	"	"	Hidrocloruro de ornitina	50,0	10	9	1	0	0	0
	"	"	Hidrocloruro de lisina	50,0	10	8	2	0	0	0
	"	"	Hidrocloruro de arginina	50,0	10	9	1	0	0	0

TABLA I

1	Medicamento		Aditivo probado		
	Nombre	Conc. mg/ml	Nombre	Conc. mg/ml	Perros uti
	Glutatián	50	Hidróxido sódico	6,5	5
	"	"	Arginina	23,4	14
5	"	"	Lisina	24	10
	Hidrocloruro de Cycotiazin	10	—	—	10
	"	"	Hidrocloruro de arginina	121,0	12
	"	"	Hidrocloruro de ornitina	100	12
10	Fosfato de ribofla- vina	10	Cloruro sódico	8,0	8
	"	"	Hidrocloruro de arginina	70,0	10
	"	"	Hidrocloruro de lisina	30,0	10
			Creatina	25	
15	Succinato de cloran- fenicol	250	Hidróxido sódico	23,6	12
	"	"	Arginina	106	12
	"	"	Ornitina	80	12
	Hidrocloruro de sul- faltiazin	2,5	Cloruro sódico	8,0	4
20	"	"	Hidrocloruro de arginina	121,0	8
	"	"	Hidrocloruro de lisina	105,0	10
	Hidrocloruro de tiazina	5	Cloruro sódico	9,0	10
	"	"	Hidrocloruro de ornitina	50,0	10
25	"	"	Hidrocloruro de lisina	50,0	10
	"	"	Hidrocloruro de arginina	50,0	10



TABLA I

<u>lvo. probado</u>		<u>Reacciones frente al dolor</u>				
<u>Jose. mg/ml</u>	<u>Perros utilizados</u>	<u>-</u>	<u>+</u>	<u>++</u>	<u>+++</u>	<u>++++</u>
6,5	9	0	0	0	4	5
23,4	14	11	3	0	0	0
24	10	8	2	0	0	0
-	10	0	0	0	1	9
121,0	12	9	3	0	0	0
100	12	8	4	0	0	0
8,0	8	0	0	0	2	6
70,0	10	7	3	0	0	0
30,0	10	6	4	0	0	0
25						
23,6	12	0	0	0	0	12
106	12	8	4	0	0	0
80	12	7	5	0	0	0
8,0	4	0	0	0	0	4
121,0	8	5	3	0	0	0
105,0	10	6	4	0	0	0
9,0	10	0	0	0	2	8
50,0	10	9	1	0	0	0
50,0	10	8	2	0	0	0
50,0	10	9	1	0	0	0

-7-



TABLA I (cont.)

Medicamento		Aditivo probado		Reacciones frente al dolor						
Nombre	Conc. mg/ml	Nombre	Conc. mg/ml	Perros	Utilizados	---	---	---	---	
Hidrocloruro de disulfuro de tiazina	4,7	Cloruro sódico	9,0	10	0	0	1	2	7	
"	"	Hidrocloruro de ornitina	50,0	10	9	1	0	0	0	
"	"	Hidrocloruro de lisina	50,0	10	6	4	0	0	0	
"	"	Hidrocloruro de arginina	50,0	10	8	2	0	0	0	
Hidrocloruro de disulfuro de O-bi tiriltizina	5,7	Cloruro sódico	9,0	10	0	0	0	1	9	
"	"	Hidrocloruro de ornitina	50,0	10	6	4	0	0	0	
"	"	Hidrocloruro de lisina	50,0	10	8	2	0	0	0	
"	"	Hidrocloruro de arginina	50,0	10	7	3	0	0	0	
Solución tampón de ácido cítrico (pH 6,5)	0,02 <sup>M</sup>	-	-	4	0	0	0	0	4	
"	"	Hidrocloruro de arginina	121,0	4	3	1	0	0	0	
"	"	Hidrocloruro de lisina	105,0	4	3	1	0	0	0	

1

5

10

15

20

25

30

TABLA I (cont.)

	Medicamento		Aditivo probado		
	Nombre	Conc. mg/ml	Nombre	Conc. mg/ml	Puntos
1					
5	Hidrocloruro de disulfuro de <u>ti</u> mina	4,7	Cloruro sódico	9,0	
		"	Hidrocloruro de ornitina	50,0	
		"	Hidrocloruro de lisina	50,0	
		"	Hidrocloruro de arginina	50,0	
10	Hidrocloruro de disulfuro de <u>O-bu</u> tiriltipina	5,7	Cloruro sódico	9,0	
		"	Hidrocloruro de ornitina	50,0	
		"	Hidrocloruro de lisina	50,0	
15		"	Hidrocloruro de arginina	50,0	
	Solución tampón de ácido cítrico (pH 6,5)	0.02 <sup>M</sup>		-	
	"	"	Hidrocloruro de arginina	121,0	
20	"	"	Hidrocloruro de lisina	105,0	
25					
30					

- 7 - Bi



TABLA I (cont.)

Tipo probado		Reacciones frente al dolor				
Conc. mg/ml	Farras utilizados	—	+	++	+++	++++
9,0	10	0	0	1	2	7
50,0	10	9	1	0	0	0
50,0	10	6	4	0	0	0
50,0	10	8	2	0	0	0
9,0	10	0	0	0	1	9
50,0	10	5	4	0	0	0
50,0	10	6	2	0	0	0
50,0	10	7	3	0	0	0
-	4	0	0	0	0	4
121,0	4	3	1	0	0	0
105,0	4	3	1	0	0	0



1

EXPERIMENTO 2

Dolor causado al hombre en la administración de inyecciones

5

Se administran a un adulto, en el antebrazo, 2 ml de cada una de las diversas inyecciones que se desean probar, por vía intramuscular. Las observaciones realizadas, tal como el dolor causado por la administración, están indicadas en la siguiente Tabla II.

10

15

20

Las inyecciones preparadas de acuerdo con el presente invento no van acompañadas de dolor durante su administración. Por lo tanto, pueden ser ventajosamente utilizadas en la prevención y tratamiento de las enfermedades en los animales, por ejemplo los domésticos, tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, etc, aves domésticas, por ejemplo pollos, pájaros pequeños, etc y animales de distracción como gatos, perros etc, sin ningún peligro de que los animales se vuelvan violentos y por consiguiente sin necesidad de sujetar el cuerpo de los mismos. Estas inyecciones también son favorables para el hombre, puesto que liberan al paciente del dolor físico y de la depresión mental en la administración de inyecciones. También son adecuados para la administración de inyecciones a los niños y a las personas ancianas.

25

EJEMPLO 1

30

En 2 ml de agua para inyecciones se disuelven 10 mg de sal sódica de cocarboxilasa y 170 mg de hidrocloreuro de arginina. La solución se filtra por un filtro Millipore y se sella en una ampolla.

Por administración intramuscular o subcutánea, la in-

- 9 -



TABLA II

	Medicamento		Aditivo probado		Dolor y otras reacciones
	Nombre	Conc. mg/ml	Nombre	Conc. mg/ml	
5	Hidrocloruro de Cytotiamin	12,5	"	"	Intenso dolor durante la inyección que prosigue durante una hora aproximadamente
	"	"	Hidrocloruro de Lisina	36,5	Apenas ningún dolor durante la inyección y la sensación de opresión desaparece después de 5 o 10 minutos. Ninguna rojes o endurecimiento incluso al cabo de 24 horas
	"	12,5	Hidrocloruro de ornitina	33,8	Ligero dolor durante la inyección pero la sensación de opresión desaparece al cabo de 5 o 10 minutos. Ninguna rojes ni endurecimiento incluso después de 24 horas
10	Hidrocloruro de tiamina	5	Cloruro sódico	9	Dolor considerable durante la inyección
	"	"	D-glucosa	50	Dolor considerable durante la inyección que continúa durante más de 10 minutos
	"	"	Hidrocloruro de arginina	50	Ningún dolor durante o después de la inyección
15	Hidrocloruro de Cytotiamin	"	Cloruro sódico	9	Dolor considerable durante la inyección que continúa durante más de 10 minutos
	"	"	D-glucosa	50	Dolor considerable durante la inyección que continúa durante más de 10 minutos
	"	"	Hidrocloruro de arginina	50	Apenas ningún dolor durante o después de la inyección
20	Hidrocloruro de Fursultiamin	"	Cloruro sódico	9	Intenso dolor durante la inyección que continúa durante largo tiempo
	"	"	D-glucosa	50	Intenso dolor durante la inyección que continúa durante largo tiempo
	"	"	Hidrocloruro de arginina	50	Ligero dolor durante la inyección pero al cabo de 30 minutos apenas queda ningún dolor

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

TABLA II

<u>Medicamento</u>		<u>Aditivo probado</u>		
<u>Nombre</u>	<u>Conc. mg/ml</u>	<u>Nombre</u>	<u>Conc. mg/ml</u>	
Hidrocloruro de Cycotiamin	12,5	-	-	Ingu
"	"	Hidrocloruro de lisina	36,5	Ap se o in
"	12,5	Hidrocloruro de ornitina	33,8	Li, sea 5 to
Hidrocloruro de tiamina	5	Cloruro sódico	9	Do:
"	"	D-glucosa	50	Do: cor
"	"	Hidrocloruro de arginina	50	Nir cic
Hidrocloruro de Cycotiamin	"	Cloruro sódico	9	Del cor
"	"	D-glucosa	50	Del con
"	"	Hidrocloruro de arginina	50	Ape iny
Hidrocloruro de Fursultiamin	"	Cloruro sódico	9	Int tin
"	"	D-glucosa	50	Int tin
"	"	Hidrocloruro de arginina	50	Lig bo

- 9 - Br

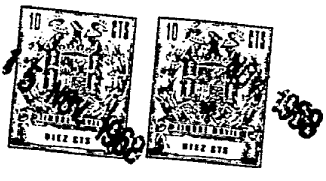


TABLA II

Dosis	Dolor y otras reacciones
Conc. mg/ml	
-	Intenso dolor durante la inyección que prosigue durante una hora aproximadamente
a	36,5
	Apenas ningún dolor durante la inyección y la sensación de opresión desaparece después de 5 o 10 minutos. Ninguna rojez o endurecimiento incluso al cabo de 24 horas
	33,8
	Ligero dolor durante la inyección pero la sensación de opresión desaparece al cabo de 5 o 10 minutos. Ninguna rojez ni endurecimiento incluso después de 24 horas
	9
	Dolor considerable durante la inyección
	50
	Dolor considerable durante la inyección que continúa durante más de 10 minutos
	50
	Ningún dolor durante o después de la inyección
	9
	Dolor considerable durante la inyección que continúa durante más de 10 minutos
	50
	Dolor considerable durante la inyección que continúa durante más de 10 minutos
	50
	Apenas ningún dolor durante o después de la inyección
	9
	Intenso dolor durante la inyección que continúa durante largo tiempo
	50
	Intenso dolor durante la inyección que continúa durante largo tiempo
	50
	Ligero dolor durante la inyección pero al cabo de 30 minutos apenas queda ningún dolor



1 yección así obtenida no produce dolor en la región en que  
es aplicada.

EJEMPLO 2

5 En 2 ml de agua esterilizada para inyecciones se  
disuelven 20 mg de sal disódica esterilizada de dinucleótido  
de flavin-adenina. A la solución obtenida se añaden además  
150 mg de hidrocloreuro de arginina esterilizado y la solu-  
ción resultante se introduce en una inyección.

10 Por administración intramuscular o subcutánea, la  
inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

EJEMPLO 3

15 En 2 ml de agua para inyecciones se disuelven 25 mg  
de hidrocloreuro de ciclotiamina y a la solución obtenida se  
añaden además 85 mg de hidrocloreuro de arginina. La solución  
resultante se introduce en una inyección de la misma forma  
que en el Ejemplo 1.

Por administración intramuscular o subcutánea, la  
inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

EJEMPLO 4

20 En 2 ml de agua para inyecciones se disuelven 10 mg  
de hidrocloreuro de tetrahidrofurfurildisulfuro de tiamina  
(Fursultiamin) y 170 mg de hidrocloreuro de arginina y la so-  
lución resultante se introduce en una inyección de la misma  
forma que en el Ejemplo 1.

25 Por administración intramuscular o subcutánea, la  
inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

EJEMPLO 5

30 En 2 ml de agua para inyecciones se disuelven 10 mg  
de hidrocloreuro de vitamina B<sub>1</sub>, 2 mg de hidrocloreuro de vita-  
mina B<sub>2</sub>, 2 mg de hidrocloreuro de vitamina B<sub>6</sub>, 20 mg de amida



1 de ácido nicotínico, 5 mg de alcohol pantotenílico y 30 mg  
de sal sódica de la vitamina C y a la solución así obtenida  
se añaden además 170 mg de hidrocloreuro de arginina. La so-  
lución resultante se introduce en una inyección de la misma  
5 forma que en el Ejemplo 1.

Por administración intramuscular o subcutánea, la  
inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

EJEMPLO 6

10 En 2 ml de agua para inyecciones se disuelven 50 mg  
de glutatión de tipo reducido y 24 mg de lisina. La solución  
se filtra por un filtro Millipore y se sella en una ampolla.

Por administración intramuscular o subcutánea, la  
inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

EJEMPLO 7

15 En 2 ml de agua para inyecciones se disuelven 25 mg  
de hidrocloreuro de Cycotiamina y la solución obtenida se agre-  
gan 73 mg de hidrocloreuro de lisina. La solución resultan-  
te se introduce en una inyección de la misma forma que en el  
Ejemplo 6.

20 Por administración intramuscular o subcutánea, la  
inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

EJEMPLO 8

25 En 2 ml de agua esterilizada para inyecciones se  
disuelven 20 mg de sal disódica esterilizada de dinucleótido  
de flavin-adenina y a la solución obtenida se añaden 120 mg  
de hidrocloreuro de ornitina esterilizada. La solución resul-  
tante se introduce en una inyección.

Por administración intramuscular o subcutánea, la  
inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.



1

EJEMPLO 9

5

En 2 ml de agua para inyecciones se disuelven 10 mg de hidrocloreuro de vitamina B<sub>1</sub>, 2 mg de hidrocloreuro de vitamina B<sub>2</sub>, 2 mg de hidrocloreuro de vitamina B<sub>6</sub>, 20 mg de amida de ácido nicotínico, 5 mg de alcohol pantotenílico y 30 mg de sal sódica de vitamina C y a la solución obtenida se añaden además 130 mg de hidrocloreuro de ornitina.

La solución resultante se introduce en una inyección de la misma forma que en el Ejemplo 6.

10

Por administración intramuscular o subcutánea, la inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

EJEMPLO 10

15

En 2 ml de agua esterilizada para inyecciones se disuelven 10 mg de fosfato de riboflavina esterilizado, 30 mg de hidrocloreuro de lisina esterilizado y 25 mg de ornitina esterilizada y la solución obtenida se introduce en una inyección.

Por administración intramuscular o subcutánea, la inyección no produce dolor en la región en que es aplicada.

20

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

25

30

30 ABR 1971



REIVINDICACIONES

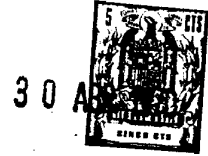
1  
5  
1. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir al medicamento, que de otro modo causaría dolor al ser administrado por via intramuscular, subcutánea o intraepitelial, por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo formado por arginina, lisina, ornitina y sales de adición con ácido, no tóxicas, de los mismos, en el momento de la preparación de las inyecciones.

10  
2. Un método según la reivindicación 1, en el que las sales de adición con ácido no tóxicas son los hidroclo-  
ruros.

15  
3. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir en el momento de la preparación de las inyecciones por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo formado por arginina, lisina, ornitina y sus sales de adición con ácido no tóxicas a 1, 2 ó más compuestos seleccionados entre el grupo formado por las vitaminas B, ácido ascórbico, glutatió*n*, cloranfenicol, sus derivados y sales y también las soluciones tampón de ácido cítrico.

20  
4. Un método según la reivindicación 3, en el que las sales de adición con ácido no tóxicas son los hidroclo-  
ruros.

25  
30  
5. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparación de las inyecciones, por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo formado por arginina, lisina, ornitina y sus hidroclo-  
ruros a un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidrocloruro de tiamina, hidrocloruro de disulfuro de tiamina, hidrocloruro de N- $\int$ 1-(1,3-oxatian-2-oxo-4-iliden)etil $\int$ -N- $\int$ (4-amino-2-metil-5-pirimidil)metil $\int$ formamida ("G<sub>2</sub>



1 cotiamin"), hidrocioruro de tetrahidrofurfurildisulfuro de  
tiamina ("Fursultiamin"), hidrocioruro de disulfuro de O-  
butiriltiamina, sal sódica de cocarboxilasa, fosfato de ri-  
boflavina, amida de ácido nicotínico, dinucleotido de fla-  
5 vin-adenina, sal sódica de ácido ascórbico e hidrocioruro  
de piridoxina.

6. Un método para la preparación de inyecciones que  
consiste en añadir, en el momento de preparar las inyec-  
ciones, por lo menos un compuesto seleccionado entre el -  
10 grupo formado por arginina, lisina, ornitina y sus hidroclo-  
ruros a un medicamento seleccionado entre el grupo formado  
por glutati6n de tipo reducido y succinato de cloranfeni-  
col.

7. Un método para la preparación de inyecciones que  
15 consiste en añadir, en el momento de preparar las inyec-  
ciones, por lo menos un compuesto seleccionado entre el gru-  
po formado por arginina, lisina, ornitina y sus hidrocioru-  
ros a una soluci6n tamp6n de ácido cítrico.

8. Un método para la preparación de inyecciones que  
20 consiste en añadir, en el momento de preparar las inyec-  
ciones, por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo  
formado por arginina, lisina, ornitina y sus hidrocioruros  
a una mezcla de hidrocioruro de tiamina, hidrocioruro de ri-  
boflavina, hidrocioruro de piridoxina, amida de ácido nico-  
25 tínico, alcohol pantotenílico y sal sódica de ácido ascór-  
bico.

9. Un método para la preparación de inyecciones que  
consiste en añadir, en el momento de preparar las inyec-  
ciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por  
30 hidrocioruro de arginina, hidrocioruro de lisina e hidroclo-



1  
ruro de ornitina a un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de tiamina, hidrocloreuro de disulfuro de tiamina, hidrocloreuro de disulfuro de O-butiril tiamina e hidrocloreuro de Cycotiamin.

5  
10. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por arginina y ornitina al succinato de cloranfenicol.

10  
11. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por arginina y lisina al glutatión de tipo reducido.

15  
12. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de arginina y una mezcla de hidrocloreuro de lisina y ornitina al fosfato de riboflavina.

20  
13. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de arginina e hidrocloreuro de ornitina al dinucleotido de flavin-adenina.

25  
14. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidrocloreuro de arginina e hidrocloreuro de lisina al hidrocloreuro de fursultiamin.

30  
15. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, hidrocloreuro de arginina a la sal sódica de cocarboxi

30



1 lasa.

5 16. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidrocioruro de arginina e hidrocioruro de lisina a una solución tampón de ácido cítrico.

10 17. Un método para la preparación de inyecciones que consiste en añadir, en el momento de preparar las inyecciones, un compuesto seleccionado entre el grupo formado por hidrocioruro de arginina e hidrocioruro de ornitina a una mezcla de hidrocioruro de tiamina, hidrocioruro de riboflavina, hidrocioruro de piridoxina, amida de ácido nicotínico, alcohol pantotenílico y sal sódica de ácido ascórbico.

15 18. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE INYECCIONES".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 noviembre 1.968

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25

30