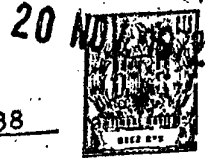


407914



P.- 52,438

A-OBE 274

407914

Int. Cl.²: C07F, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de JEAN GUEYNE

de nacionalidad francesa

con domicilio en Le Vieux Chateau, Genissac (Gironde),
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA SOLUCION ACUOSA
QUE CONTIENE UN COMPUESTO ORGANO-SILICICO"
(Clase Internacional C07f, A61k)

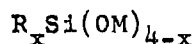
407914

20



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una solución acuosa estable que contiene un derivado organo-silícico, destinada especialmente a ser utilizada en terapéutica.

5 Es sabido que los siliconatos alcalinos así como los silanoles correspondientes de fórmula general:



10 donde R representa un grupo alifático, aromático o cíclico,

x un número entero comprendido entre 0 y 3,

y M un metal alcalino o un átomo de hidrógeno,

no son solubles en agua mas que en medio fuertemente alcalino. Si se retira la base en exceso, por ejemplo por paso
15 de las soluciones sobre resinas cambiadoras de iones, se observa, cuando disminuye el pH, una separación en dos fases, respectivamente, una fase acuosa y una fase organo-silícica totalmente insoluble.

20 Es sabido igualmente que si se neutraliza esta solución organo-silícica básica añadiendo soluciones ácidas, se produce, cuando disminuye el pH, una insolubilización más o menos rápida en el agua de estos siliconatos y silanoles correspondientes.

25 Ocurre lo mismo cuando se pone en solución una sal

407914

20



de un ácido y una solución organo-silícica básica y se reduce el pH por medio de resinas cambiadoras de cationes. En este caso, en efecto, se constata igualmente una insolubilización más o menos rápida según la naturaleza del compuesto organo-silícico presente. Esta insolubilización se acelera más cuando se eleva la temperatura de la solución.

En estas condiciones conocidas, es por tanto imposible obtener soluciones estables de estos siliconatos o de estos silanoles a valores del pH inferiores a 13. Por el término soluciones acuosas estables, se entienden soluciones que permanecen perfectamente transparentes y que no presentan fenómeno alguno de polimerización a la temperatura ambiente durante un período de tiempo extremadamente largo, de varios años, o después de pasar, por ejemplo, por un autoclave a 120°C durante una hora.

Ahora bien, tanto en terapéutica como en la industria, es necesario disponer de soluciones estables, a temperaturas variables y a valores de pH siempre inferiores a 13 y muy a menudo comprendidos entre 7 y 2. La presente invención tiene, así pues, por objeto proporcionar un procedimiento de preparación de soluciones perfectamente estables de siliconatos alcalinos o de los silanoles correspondientes con vistas, principalmente, a su utilización en terapéutica como agentes de aporte de compuestos orga-

407914



no-silícicos al organismo. Según la invención, el procedimiento de preparación de una solución acuosa que contiene un compuesto organo-silícico de fórmula:



donde R representa un grupo alifático, cíclico o aromático,
M un metal alcalino o un átomo de hidrógeno,
y x un número entero comprendido entre 0 y 3,
10 siendo estable esta solución a una temperatura de hasta 120°C y a valores de pH inferiores a 13, se caracteriza por el hecho de que se disuelve en agua un compuesto de fórmula R'OH en el que R' representa un grupo alifático, cíclico o aromático que puede contener una o varias funciones
15 alcoholes o fenoles, por el hecho de que se añade a esta solución una solución alcalina que contiene el compuesto organo-silícico de fórmula $R_xSi(OM)_{4-x}$, y por el hecho de que se ajusta el pH de la solución obtenida a un valor inferior a 13 por medio de resinas cambiadoras de ca-
20 tiones.

Se ha comprobado, lo que resulta sorprendente, que las soluciones así obtenidas son estables a una temperatura de hasta 120°C y a valores de pH inferiores a 13.

Sin que la invención esté limitada a esta interpretación, este resultado se explica probablemente por la
25

407914



creación de fuertes enlaces "de hidrógeno" entre el compuesto organo-silícico y la función OH de los alcoholes o de los fenoles.

5 Con vistas a acrecentar todavía la estabilidad de las soluciones organo-silícicas, estas últimas deberán contener, con preferencia, concentraciones comprendidas entre 0,5 y 5% en peso de compuestos $R_xSi(OM)_{4-x}$ y $R'OH$.

Estas soluciones son estables a 120°C para valores de pH comprendidos entre 2 y 8.

10 Según una versión preferida de la invención, el compuesto $R'OH$ utilizado se elige entre los alcoholes primarios, secundarios o terciarios.

15 Entre estos alcoholes se pueden citar especialmente los alcoholes etílico, propílico, butílico y amílicos.

Según otra variante preferida del procedimiento, el compuesto $R'OH$ se selecciona entre los polialcoholes.

Entre estos polialcoholes se pueden citar el glicol, el dietilenglicol, el propilenglicol y la glicerina.

20 Según una tercera variante preferida de la invención, el compuesto $R'OH$ se selecciona entre los glúcidos.

Entre los glúcidos se pueden citar la manita, la sorbita, la glucosa, la galactosa y la sacarosa.

25 Según otra versión ventajosa del procedimiento, el compuesto $R'OH$ utilizado es un compuesto fenólico.



Entre los compuestos fenólicos se pueden citar el fenol, los cresoles, los derivados halogenados del fenol, los alcoholes-fenoles, los aldehidos-fenoles, los ácidos-fenoles y sus sales, las orto-oxiquinoleínas, etc.

5 Se pueden citar también de acuerdo con la invención, los ácidos-alcoholes y los aminoácidos-alcoholes, y sus sales.

Otras particularidades del procedimiento de la invención aparecerán todavía en la descripción que sigue:

10 A continuación se dan diversos ejemplos no limitativos que ilustran el procedimiento de acuerdo con la invención.

EJEMPLO I

15 Se introduce en un vaso de precipitados 0,01 mol de glucosa anhidra, o sea 1,80 g, y se añaden luego 280 ml de agua destilada.

Después de agitación y calentamiento para obtener una disolución completa de la glucosa, se ha añadido una solución de sosa que contiene 0,01 mol de monometilsiliconato de sodio, $\text{CH}_3\text{Si}(\text{ONa})_3$, es decir, 1,60 g de este compuesto.

20 El pH es aproximadamente igual a 13; se rebaja este último por medio de resinas cambiadoras de cationes del género designado comercialmente por DOWEX 50, hasta que el pH sea igual a 7.

25 Después de la eliminación de estas resinas, se com

407914



pleta la solución a 300 ml con agua destilada.

Se obtiene así una solución perfectamente estable a un pH de 7, incluso después de una permanencia en autoclave a 120°C durante 1 hora.

5 Estas soluciones son igualmente estables a 120°C para valores de pH comprendidos entre 2 y 7.

EJEMPLO II

Se opera como en el ejemplo I, pero preparando soluciones que contienen medio mol de glucosa y un mol de monometiltrisilanol. Se ha comprobado la estabilidad de estas soluciones a 120°C para valores de pH comprendidos entre 2 y 8.

EJEMPLO III

Se introduce en un vaso de precipitados 0,01 mol de glicerina, o sea 0,92 g, y se diluye luego con 80 ml de agua destilada, añadiéndose una solución de sosa que contiene 0,01 mol de dimetilsiliconato de sodio $(CH_3)_2Si(ONa)_2$, o sea 1,36 g.

Se completa la solución a un volumen de 200 ml por adición de agua destilada, y se hace pasar luego a través de resinas cambiadoras de cationes DOWEX 50 hasta la obtención de un pH igual a 4.

Se obtiene así una solución perfectamente transparente y estable a 120°C.

25 EJEMPLO IV



Se opera en el ejemplo III, pero preparando una solución que contiene medio mol de glicerina y un mol de monometiltrisilanol.

5 Las soluciones obtenidas son estables entre pH 2 y pH 4.

EJEMPLO V

Se opera como en el ejemplo III, pero preparando una solución que contiene dos moles de glicerina y un mol de monometiltrisilanol.

10 Las soluciones obtenidas son estables entre pH 2 y pH 7.

EJEMPLO VI

Se opera como en el ejemplo III, pero preparando una solución que contiene cuatro moles de glicerina y un mol de monometiltrisilanol.

15

EJEMPLO VII

En 280 ml de agua destilada, se disuelve 0,01 mol de salicilato de sodio, o sea 1,60 g, y se vierte después una solución de sosa que contiene 0,01 mol de monometilsilicinato de sodio, o sea 1,60 g.

20

Se lleva la solución a un volumen de 300 ml por medio de agua destilada, se hace pasar seguidamente sobre resinas cambiadoras de cationes DOWEX 50 hasta la obtención de un pH igual a 5, que es el pH inicial de la solución de salicilato de sodio.

25

407914



La solución de monometiltrisilanol así obtenida es perfectamente estable, puesto que se puede calentar esta solución a 120°C durante una hora.

Los productos obtenidos según la invención son utilizables industrialmente para el desmoldeo de las materias plásticas orgánicas o como agentes hidrófugos.

Sin embargo, la invención está orientada más particularmente a la aplicación en terapéutica de las soluciones estables que contienen un compuesto organo-silícico de fórmula $R_xSi(OM)_{4-x}$, donde R, x y M tienen uno de los significados antes citados.

De acuerdo con la invención, se ha descubierto que estos compuestos organosilícicos están dotados de propiedades terapéuticas particularmente interesantes: estos compuestos actúan principalmente sobre el tejido conjuntivo y estimulan el sistema retículo-endotelial.

En primer lugar se indicarán los resultados de los ensayos farmacológicos efectuados sobre animales.

La administración, por vía subcutánea, de una solución que contiene un compuesto organo-silícico conforme a la invención en dosis de 1 g/kg de peso del animal no entraña modificación alguna aparente del comportamiento. De igual modo, no se aprecia modificación organoláctica alguna de las vísceras sobre cortes histológicos observados al microscopio.

Por lo demás, no se comprueba modificación alguna

40791420



de estos órganos después de la inyección por vía intravenosa de una solución organosilícica a la dosis de 0,15 g de sustancia activa por kg de peso del animal.

5 Los ensayos de toxicidad crónica se han efectuado sobre conejos. A la dosis de 0,08 g/kg, no se ha observado mortalidad alguna, ni se ha apreciado perturbación alguna, cualquiera que sea.

10 El examen anatomopatológico efectuado sobre animales que han sido sometidos a los ensayos, no permite deducir la menor modificación con relación a los animales tes-

15 tigo. En la observación al microscopio de cortes de tejido conjuntivo separado de los animales que han sido sometidos a los ensayos de toxicidad crónica, se aprecia el notable resultado de que la densidad de los haces de colágenos ha aumentado, así como el diámetro medio de las fibras elásticas.

20 Se ha estudiado igualmente sobre cobayas la absorción de las soluciones organosilícicas de acuerdo con la invención así como su poder de penetración cutánea. Particularmente, se ha comparado en estos animales la penetración por electroforesis de una solución acuosa al 1% en peso de monometiltrisilanol asociado con una cantidad igual de salicilato de sodio con relación a una solución que contenga
25 únicamente una concentración igual de salicilato de sodio.

407914

20



5 Se ha comprobado así, después del análisis de los cortes de tejido conjuntivo separados de la zona del animal en la que se ha efectuado la electroforesis, que el compuesto organosilícico confiere al salicilato de sodio un poder muy elevado de penetración en los tejidos.

Se ha comprobado, por otra parte, que los compuestos organosilícicos desempeñan una función de protección frente a las radiaciones radioactivas, las partículas ionizantes y los rayos X.

10 La ausencia de toxicidad de las soluciones organosilícicas, su acción estimulante sobre el tejido conjuntivo que permite oponerse así a su degeneración, así como su intenso poder de penetración cutánea, indican de modo muy especial la utilización de estos derivados como agentes terapéuticos.

15 El medicamento conforme a la invención que contiene como sustancia activa un derivado organosilícico, se puede administrar contra todos los fenómenos inflamatorios, las reacciones articulares agudas, las algias dentarias, sinusíticas, etc., las litiasis vesiculares y renales, las disfunciones hepáticas y gastro-intestinales, la diabetes, la hipertensión, las afecciones oculares (ulceración de la córnea, manchas en la córnea, uveítis, cataratas, glaucomas), las afecciones circulatorias arteriales o venosas, arteri-
25 tis de los miembros inferiores. obliteración de los grandes

40791420



vasos, los síndromes coronarios, las secuelas de la trombo-
sis arterial, y el reblandecimiento cerebral. Los productos
son igualmente utilizables en las aplicaciones cosmetológi-
cas tales como el tratamiento de la celulitis, veteado de la
5 piel y arrugas. Se pueden emplear también estos productos pa-
ra la protección contra las irradiaciones radioactivas, las
partículas ionizantes y los rayos X, así como sus efectos,
la alteración de las mitosis celulares, la senescencia, las
quemaduras y todos los estados cicatriciales, etc.

10 Los medicamentos que contienen como sustancia ac-
tiva los compuestos organosilícicos antes citados se pueden
administrar por electroforesis, por vía intramuscular, in-
travenosa, percutánea, o en compresas o masajes, o bien en
forma de colirios o baños de ojos.

15 Con preferencia, el medicamento se dosifica para
su empleo en dosis terapéuticas con un peso de sustancia ac-
tiva comprendido entre 0,01 y 0,1 g.

A continuación se dan algunos ejemplos no limitati-
vos de formulación y de posología del medicamento conforme
20 a la invención.

EJEMPLO I

Ampollas inyectables por vía intravenosa, que con-
tienen 10 ml de una solución acuosa isotónica dosificada a
razón de 0,025 ó 0,05 g de sustancia activa.

25 Las ampollas se pueden administrar cada dos días.

407914



EJEMPLO II

Ampollas inyectables por vía intramuscular, que contienen 5 ml de una solución acuosa dosificada a razón de 0,025 ó 0,05 g de sustancia activa.

5 Las ampollas se pueden administrar a razón de una inyección por día.

EJEMPLO III

10 Administración por electroforesis de una solución dosificada al 1% en peso de sustancia activa, con una corriente de 5 a 15 mA, a razón de una sesión de media hora cada ocho días.

A continuación se dan dos ejemplos de casos clínicos que ilustran el interés del medicamento conforme a la invención.

15 Primer Caso:

Un enfermo que padece una periartritis escapulo-humeral ha sido tratado de la manera siguiente:

20 Se le ha administrado por electroforesis una solución que contiene 1% en peso de monometiltrisilanol, preparada según el procedimiento de la invención.

25 Un electrodo de 200 cm², rodeado de algodón hidrófilo embebido en esta solución se aplicó sobre la piel del paciente en la cara posterior de la articulación escapulo-humeral y se conectó al polo negativo de un generador de corriente continua.

407914-20



Um segundo electrodo idéntico al anterior se aplicó en otro punto de la piel del paciente, y se conectó al polo positivo del generador.

5 La intensidad de la corriente era de 5 mA, y el tratamiento ha tenido una duración de media hora.

Este tratamiento se ha repetido tres veces con ocho días de intervalo. La movilidad de la articulación del enfermo se ha restablecido al final de tratamiento.

Segundo Caso:

10 Un enfermo de 60 años presenta una arteritis del miembro inferior derecho en la etapa II: claudicación intermitente con un perímetro de marcha limitado a 300 metros.

La arteriografía muestra:

15 - en el lado derecho: una estenosis de la arteria femoral común, una trombosis femoro-poplítea con reinyección de la poplítea baja, una trombosis de la arteria peroneal y de la arteria tibial posteriores;

20 - en el lado izquierdo: algunas placas de sobrecarga al nivel de la femoral superficial, una trombosis de la arteria tibial inferior y de la tibial posterior.

El tratamiento ha consistido en una inyección intravenosa de 10 ml de una solución acuosa dosificada a 0,05 g de monometiltrisilanol, a razón de dos inyecciones por semana durante dos meses.

25 El tratamiento se ha prolongado todavía durante dos

407914 20



meses más a razón de una inyección intravenosa por semana.

Al final del tratamiento se ha observado que:

- el perímetro de marcha se ha hecho ilimitado;

- la arteriografía muestra un mejoramiento de la red

5 femoro-poplítea del lado derecho.

El enfermo ha sido vigilado durante dos años y medio, y la mejoría clínica se ha mantenido durante este período.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 25 de Octubre de 1971, bajo el Nº 71 38 259, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

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

25 1.- Un procedimiento de preparación de una solución

14-11-72

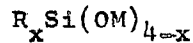
-15-

407914

20



acuosa que contiene un compuesto organo-silícico de fórmula:



5 en la que R representa un grupo alifático, cíclico o aromá-
tico, M un metal alcalino o un átomo de hidrógeno, y x un
número entero comprendido entre 0 y 3, siendo estable esta
solución a una temperatura de hasta 120°C y a valores de pH
inferiores a 13, caracterizado por el hecho de que se disuel-
10 ve en agua un compuesto de fórmula R'OH donde R' representa
un grupo alifático, cíclico o aromático que puede contener
una o varias funciones alcohol y/o fenol, por el hecho de
que se añade a esta solución una solución alcalina que con-
tiene el compuesto organo-silícico de fórmula $R_x Si(OM)_{4-x}$
15 y por el hecho de que se ajusta el pH de la solución obte-
nida a un valor inferior a 13 por medio de resinas cambia-
doras de cationes.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción 1, caracterizado por el hecho de que la solución obte-
20 nida contiene entre 0,5 y 5% en peso de compuesto $R_x Si(OM)_{4-x}$
y R'OH.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto
R'OH utilizado es un alcohol primario, secundario o tercia-
25 rio.

14-11-72

-16-

407914

20



4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto R'OH utilizado es un polialcohol.

5 5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto R'OH utilizado es un glúcido.

6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto R'OH utilizado es un compuesto fenólico.

10 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto R'OH utilizado es un ácido-alcohol o una sal de un ácido-alcohol.

15 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto R'OH utilizado es un aminoácido-alcohol o una sal de un aminoácido-alcohol.

9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto $R_xSi(OM)_{4-x}$ es el monometil-trisilanol.

20 10.- Procedimiento de preparación de una solución acuosa que contiene un compuesto organo-silícico.

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

Key

407914 20



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

Madrid, 20 NOV. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Fedat. *Arre*

14-11-72

LFH.

Arre

-18-