



408885

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE No 380.951,
DE FECHA 19 DE JUNIO DE 1.970.

Int. Cl. A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: D. GREGORIO RAMON CEBRIAN

RESIDENCIA: Cea Bermudez, 13 - 2º nº 2 - MADRID

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO PARA LA DESTRUCCION O
INACTIVACION SELECTIVA DE VIRUS, MI-
COPLASMA Y CELULAS EN LAS CUALES SE
HAYA PRODUCIDO UNA ALTERACION DEL -
pH O DEL POTENCIAL REDOX, CAUSADA -
POR VIRUS, MICOPLASMAS O NEOFORMA--
CIONES".

Prioridad: Patente n.º del
RJ.

(III)

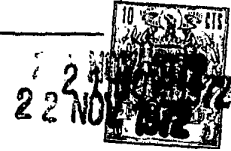


408885

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimienu
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).



408885

1 La presente invención se refiere a un procedimien
to para combatir las enfermedades causadas por virus o mi-
coplasmas, especialmente neoformaciones, así como a un pro-
cedimiento para la preparación de los productos farmacolo-
5 gicamente activos.

 Se parte del hecho conocido de que las condicio--
nes químicas y fisicoquímicas relativas, entre otros, al -
valor del pH y al potencial redox en las células enfermas
son diferentes de las condiciones en las células sanas y -
dicho principio consiste en administrar al paciente una o
10 más sustancias químicas exentas de toxicidad o solamente -
poco tóxicas que, exclusivamente en las células enfermas -
o predominantemente en las células enfermas, debido a estas
condiciones especiales, serán transformadas dando con ello
15 lugar a sustancias que impiden el crecimiento de los virus,
ya sea interfiriendo directamente en los procesos de repro-
ducción del virus o destruyendo las células enfermas de ma-
nera que se produce un ambiente abiótico selectivo.

 En la actualidad, el inventor se ha concentrado -
20 especialmente en la realización de procedimientos que
1) dan lugar a la producción de fenómenos de oxidación o a
un potencial oxidante en las células atacadas, por ejemplo
producción de oxígeno naciente o peróxido de hidrógeno ó
2) dan lugar a la formación de una o más sustancias que po-
25 seen actividad antiséptica, que quedan como residuo en las
células atacadas.
ó que dan lugar a estos dos estados.

 Las sustancias que han merecido en primer lugar
el interés del inventor son sustancias que se descomponen
30 a un pH inferior a 7, ya que en las células atacadas por -

408885



1

los virus y, en la mayoría de los casos, en las células atacadas por micoplasma, así como en las células tumorales, prevalecen condiciones de acidez.

5

Han sido investigadas varias sustancias en las que podía suponerse que ejercieran los citados efectos, es decir, que causaran fenómenos de oxidación y formación de un antiséptico y han sido sometidas a pruebas exhaustivas y en la actualidad se ha conseguido demostrar que las sustancias mencionadas más adelante, administradas en la forma descrita en lo que sigue, poseen una actividad terapéutica y no presentan efectos secundarios.

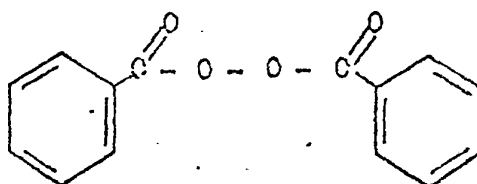
10

Todas las sustancias producen fenómenos de oxidación así como formación de un residuo antiséptico.

15

El superóxido de 1,2-difenil- α, β -dicetona, también denominado peróxido de benzoilo.

Fórmula:

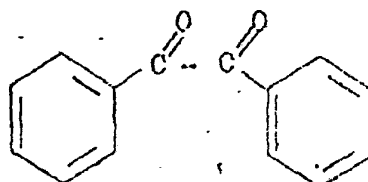


20

El 1,2-Difenil- α, β -dicetona. También llamado - dibenzoilo; difenil-glioxal; 1,2-difeniletanodiona.

Fórmula:

25



30

Se ha encontrado que la mejor forma de conseguir



408885

1 el contacto entre las sustancias activas y las células en-
fermas en las que está teniendo lugar la reproducción de -
los virus y otros procesos que han de ser controlados, es
la administración interna, es decir, la administración de
5 tal forma que las sustancias activas pasen a la sangre. Las
sustancias pueden ser introducidas directamente en la san-
gre o absorbidas en ésta a través del sistema linfático,
con lo que se alcanzan todos los puntos del organismo que
pueden resultar atacados.

10 Se ha encontrado que es importante que las sustan-
cias sean administradas en forma de soluciones en medios
liposolubles, como, por ejemplo, aceites o ésteres de áci-
dos grasos o, en la administración intravenosa, polietilen-
glicol. Naturalmente, estas soluciones pueden contener los
15 coadyuvantes habituales utilizados en farmacia, como anti-
sépticos, sustancias para el control de la viscosidad, agen-
tes humectantes, anestésicos locales (en las preparacio-
nes para inyección), solubilizantes, etc.

20 Para resumir lo anterior, parece que la invención
consiste en un aspecto en una preparación para el trata-
miento de las enfermedades causadas por virus o micoplas-
ma, así como en neoformaciones, constituida por una solu-
ción en un medio liposoluble adecuado para la administra-
ción interna de uno o más compuestos químicos orgánicos,
25 de toxicidad nula, cuyos compuestos, a un pH inferior a 7,
son susceptibles de experimentar una transformación quími-
ca dando lugar con ello a fenómenos de oxidación.

30 Una preparación especialmente ventajosa está cons-
tituida por una solución como la mencionada conteniendo -
una sustancia o sustancias que mediante la transformación

408885



1 química citada, además de producir fenómenos de oxidación,
forman un antiséptico que produce una zona selectiva abióti
cs.

5 Hasta ahora, se han preparado tres formas de dis
pensación de las sustancias activas, con lo que dichas sus
tancias se hacen circular en la sangre y producir el efec
to deseado: agentes para uso oral, agentes para inyección
(intramuscular, hipodérmica o intravenosa) y supositorios.
Mediante estas formas de administración, las sustancias -
10 se llevan a la sangre y alcanzan todas las zonas enfermas.

Preparaciones conteniendo las sustancias 1 y 2

15 Como disolventes se utiliza aceite u oleato de
etilo, ambos con la menor acidez posible. Deben ser acei
tes de buena calidad o un oleato de etilo con las propie
dades prescritas por las diferentes farmacopeas.

20 Además, se utiliza como disolvente el polietil
englicol (200) también denominado polioxietilenglicol (200)
Macrogol 200, PEG 200, de fórmula $CH_2(OH).(CH_2O.CH_2)_m.CH_2CH$
donde m puede ser 3 o 4. El peso molecular de la sustancia
varía entre 185 y 225. Peso específico: 1,12. Se trata de
un líquido transparente, incoloro, viscoso y con un débil
olor característico; es soluble en agua, alcohol, acetona
y otros glicoles. Es insoluble en éter e hidrocarburos ali
fáticos pero soluble en hidrocarburos aromáticos.

25 También se pueden utilizar otras sustancias que
posean propiedades similares a las de los tres disolventes
citados.

Producción de preparaciones para inyección intramuscular o
hipodérmica

30 a) Una solución como la descrita para la adminis

408885



1 tración oral, en estado frío y a una dosis más baja, por
ejemplo de 0,5 a 2 % en peso/volumen de las sustancias 1
y 2 y 3 % de alcohol bencílico agregado con agitación me-
cánica, puede ser utilizada algunos días más tarde (4 ó 5
5 días) para inyección intramuscular o hipodérmica.

b) En una cierta cantidad de polietilenglicol
(200), calentado a 80°C, se disuelve, con agitación mecáni-
ca, por ejemplo de 0,5 a 1,5 % en peso/peso de 1,2-difenil-
10 α, β -dicetona e inmediatamente después, todavía a la mis-
ma temperatura, por ejemplo de 0,5 a 1,5 % en peso/peso de
superóxido de 1,2-difenil- α, β -dicetona.

Cuando las sustancias se han disuelto - son sufi-
cientes 5 minutos - se deja que la solución se enfríe y -
cuando está fría, se añade, con intensa agitación, alrede-
15 dor del 3% en peso/peso de alcohol bencílico.

Esta solución, filtrada y envasada en viales ta-
pados o ampollas, puede ser utilizada de 4 a 5 días más -
tarde como solución inyectable para inyecciones hipodérmi-
cas o intramusculares. Esta solución debe ser mantenida a
20 temperaturas comprendidas entre 0° y 5°C.

La solución antes mencionada también puede ser -
preparada a la temperatura ambiente con agitación, incluso
con una concentración mayor de las sustancias activas pero
entonces la agitación debe durar mucho más tiempo: 2 horas.
25 La solución se mantiene en frío para el envasado aséptico
posterior.

Producción de preparaciones para inyección hipodérmica o -
intramuscular

30 Una cierta cantidad de polietilenglicol (200) ó -
propilenglicol se calienta a 80°C y, con agitación mecáni-



408885

1

5

10

15

20

25

30

ca, se disuelven en la misma de 1 a 10 % en peso/peso de fenolftaleina.

Cuando se ha disuelto, se deja enfriar la mezcla, y con agitación, se añade 3 % en peso/peso de alcohol bencílico, después de lo cual el líquido está dispuesto para el envasado aséptico en viales tapados o ampollas y puede ser utilizado 3 ó 4 días más tarde para los fines mencionados.

Para toda clase de procesos víricos, la posología recomendada es la administración de tres núcleos grasos (supositorios por vía oral), cuatro veces al día coincidiendo con las cuatro comidas: desayuno, comida, merienda y cena.

En los casos agudos, se inicia el tratamiento administrando, además de los núcleos grasos, una inyección diaria subcutánea en grasa profunda de 4 c.c., durante un mes por ejemplo.

En el caso de gripe, basta administrar un supositorio, mañana y noche de 1 a 3 días.

Se supone que el mecanismo de acción de las tres sustancias antes mencionadas es el siguiente, pero la invención no está ligada a la corrección de estas hipótesis.

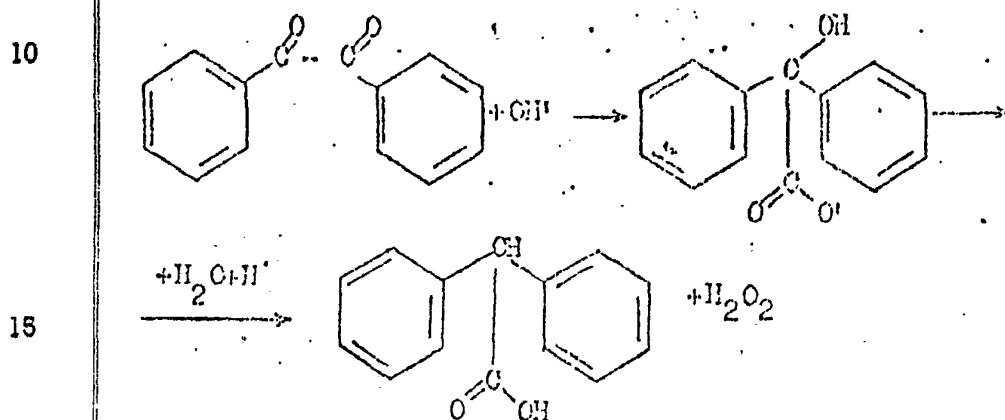
El superóxido de 1,2-difenil- α, β -dicetona es llevado a la sangre, directamente o a través del sistema linfático. En la sangre a pH normal la sustancia es estable y circula en estado disuelto a través del organismo. Cuando la sustancia alcanza las células enfermas- en cuyo metabolismo se encuentra presente una cantidad desusadamente elevada de ácido láctico - o, en otras palabras, cuando alcanza zonas de pH ácido, la sustancia libera oxígeno naciente que -



408885

1 oxida "in situ" y simultáneamente se produce ácido benzoico.

El 1,2-difenil- α,β -dicetona también es llevada a la sangre, directamente o a través del sistema linfático. En ciertas células anormales, por ejemplo en los tumores -
5 cancerosos y en sus metástasis y en los focos de virus, la sustancia es convertida por intercambio molecular en ácido difenilglicólico que, a continuación, es convertido en estas células anormales en ácido difenilacético, de acuerdo con el siguiente esquema:

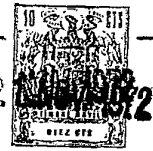


Esta secuencia de reacción es corroborada por el hecho de que se ha comprobado que tiene lugar una oxidación y que en las células se deposita ácido difenilacético.

20 Se supone que estas sustancias interfieren en los procesos de reproducción de virus destruyendo por oxidación ciertos componentes necesarios para la acumulación, que poseen un grupo amino libre o un grupo guanidino libre, por ejemplo lisina, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, que tiene un grupo

25 ϵ - NH_2 libre, y arginina, $\text{NH}_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ que tiene

un grupo δ -guanidino libre. En apoyo de esta hipótesis puede decirse que se ha encontrado que la histamina a un pH ,
30 ligeramente alcalino, incluso a pH 7, es destruida in situ



408885

1

en un corto tiempo por la oxidación.

5

Es importante señalar que mediante el uso de las sustancias citadas o de los productos correspondientes, puede producirse un proceso de necrosis focal en tumores de en sayo tratados con estas sustancias, necrosis que localizada en los focos impide la propagación de los virus.

10

La acción de necrobiosis o abiosis focal selectiva ha sido comprobada por el Dr. Francisco Nogales, anatomopatólogo del Hospital Clínico de la Universidad de Madrid, quien ha podido fotografiar los efectos locales de la administración oral de superóxido de 1,2-difenil- α, β -dicetona y de dibenzoilo. Sobre las células malignas en tumores del cuello uterino, en las que a los pocos días se observa envejecimiento, cariólisis y finalmente la muerte de estas células.

15

Asimismo ha podido comprobarse la necrosis focal selectiva en casos de adenocarcinoma mamario en ratón C_3H_{56} y de Carcinoma ascítico de EHRLICH, por los Drs. García Partida y Sanz, de la Universidad de Madrid.

20

Las preparaciones que contienen las sustancias descritas han sido ensayadas exhaustivamente con relación a su posible toxicidad, así como con relación a su actividad terapéutica.

25

Mediante los ensayos de toxicidad se ha comprobado que las sustancias son absolutamente atóxicas. No producen alteraciones de los tejidos ni alteraciones embriopáticas. No alteran la función circulatoria ni el electrocardiograma o el electroencefalograma. Las sustancias no producen cambios en el cuadro sanguíneo y no alteran los valores normales del análisis. Tampoco se producen perturbaciones renales.

30

408885



1 les. Por lo tanto, no existen contraindicaciones ni efectos secundarios que puedan impedir el uso de las sustancias, ya sea en tratamientos a corto o a largo plazo.

5 Mediante las experiencias clínicas se han conseguido resultados sorprendentes dentro del campo de la medicina veterinaria, por ejemplo para el tratamiento de la leucosis aviar, enfermedad de las patas y boca (glosopeda) en vacas, toros y cerdos y aborto viral en ovejas y neumonía enzoótica en cerdos y terneras, causados por micoplasmas, y también en medicina humana, por ejemplo en el tratamiento
10 de gripe, hepatitis, herpes zoster, rubeola, parotiditis, esclerosis en placas y en general toda clase de procesos pírnicos, incluso verrugas (verrucae plantares) y varias formas de cáncer, v.g. cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de mama, de estómago, etc. etc.

15 Desde 1.965, se han realizado experiencias clínicas con estas preparaciones en la Clínica Veterinaria de la Facultad de Veterinaria de Madrid por el Profesor Félix Sanz Sánchez. Así, se realizó un gran número de experimentos relativos a la leucosis aviar, con determinación testigo
20 con un averio controlado, según las regulaciones, utilizando varias remesas de 15.000 a 20.000 pollos, en los que la preparación que había de ser sometida a prueba se mezclaba con el alimento, siempre con resultados satisfactorios. Se efectuaron experiencias idénticas en el tratamiento de la
25 enfermedad de las patas y boca en las vacas (glosopeda), así como en los toros de lidia y en cerdos, siendo utilizada la preparación en forma de inyección o mezclada con el forraje. Siempre se observó una recuperación durante los primeros
30 días de tratamiento. En la terapia de neumonía viral en cer



408885

22081-912

1 dos y terneras, se ha demostrado que el empleo de la prepara-
ción para inyección es definitivamente terapéutica, ya -
que una sola inyección ha sido suficiente para producir una
curación completa. En el caso del aborto viral en ovejas, -
5 una sola inyección resolvió el problema.

Los sorprendentes efectos observados en las experien-
cias y el evidente efecto antiviral nos estimularon casi -
inevitablemente a ensayar las preparaciones en medicina hu-
mana antiviral. Comenzamos en una mayor escala con aplica--
10 ción oral de esta preparación para combatir la gripe en los
últimos 4 años, con resultados increíbles.

Todo ello inducía al uso del producto en varios pro-
cesos virables.

Mientras continuábamos nuestros ensayos a largo pla-
15 zo de embriología y toxicidad, comenzamos a considerar la
aplicación de los productos para controlar los procesos for-
madores de tumores en seres humanos en los que existía la -
sospecha de una etiología viral.

Constantemente experimentamos curaciones aparentes,
20 incluyendo la desaparición del dolor, la curación de proce-
sos cancerosos en etapas muy avanzadas de la fase terminal.

Bajo la dirección del Dr. José de la Vega y de acuer-
do con los doctores responsables de cada caso particular, -
se están realizando en la actualidad una serie de tratamien-
25 tos de pacientes de cáncer, todos ellos diagnosticados con
biopsia, y en un estado que aconseja contra la intervención
quirúrgica o la aplicación convencional de terapia citostá-
tica o con radio-cobalto.

30 Continua observándose un desarrollo favorable en mu-
chos de estos pacientes, entre los cuales se encuentran ca-



1972

408885

1 sos de cáncer de vejiga, varios casos de cáncer de pulmón
y algunos casos de metástasis muy extendida de cáncer de -
mama o de estómago, etc. etc.

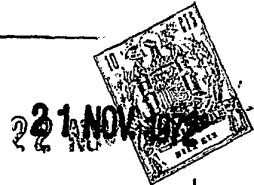
5 El peróxido de benzoilo puede ser preparado, por -
ejemplo, por interacción de cloruro de benzoilo y una solu-
ción enfriada de peróxido sódico, véase A.I. Vogel, Practi-
cal Organic Chemistry, 3ª edición (Longmans, Londres, 1954)
pág. 807; Gattermann-Wieland, Praxis des organischen Chemi-
kers, 40 edición (de Gruyter, Berlin, 1961), pág. 115.

10 El dibenzoilo puede ser preparado, por ejemplo, por
oxidación de benzoina con HNO_3 o con una mezcla de sulfato
de cobre y piridina, véase v.g. Adams, Marvel, Org. Syn. -
vol. 1, pág. 25 (1921); Clarke, Dreger, ibid. coll. vol. 1,
80 (87, segunda edición); Hatt, Pilgrim, Hurran, J. Chem.
15 Soc. 1936, 93; L.F. Fieser, Experiments in Organic Chemis-
try, 3ª edición (Boston 1955), pág. 173; Organic Experi-
ments (Boston 1964), pág. 214.

20 No se considera necesario hacer más extensa esta -
descripción para que cualquier persona perita en la mate-
ria comprenda perfectamente cual es la idea que se desea -
patentar y cuales son las ventajas que de su realización
industrial han de derivarse.

25 Por todo ello y para evitar posibles imitaciones,
se presenta esta solicitud pidiendo la explotación exclusi-
va de la idea descrita, de acuerdo con las consideraciones
y puntos que se desean reivindicar, que se concretan en las
páginas siguientes:

30



408885

1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar;

NOTA DE REIVINDICACIONES

En resúmen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:



408885

1

5

10

15

20

25

30

1.- PROCEDIMIENTO PARA LA DESTRUCCION O INACTIVACION SELECTIVA DE VIRUS, MICOPLASMA Y CELULAS EN LAS CUALES SE HAYA PRODUCIDO UNA ALTERACION DEL pH O DEL POTENCIAL REDOX, CAUSADA POR VIRUS, MICOPLASMAS O NEOFORMACIONES, caracterizado porque se incorpora con agitación mecánica a una determinada cantidad de polietilenglicol (200) o propilenglicol calentado a 80°C (o a cualquier otra temperatura entre 80°C y la temperatura ambiente con un tiempo de agitación proporcionalmente mayor) de 0,5 a 1,5 % en peso/peso de 1,2-difenil- α , β -dicetona e inmediatamente, manteniendo la misma temperatura, de 0,5 a 1,5 % en peso/peso de superóxido de 1,2-difenil- α , β -dicetona, dejando transcurrir un tiempo del orden de 5 minutos para que se produzca la disolución de las sustancias, adicionando en frío un 3 % en peso/peso de alcohol bencílico, con agitación, filtrando y envasando la disolución así obtenida en viales o ampollas, con lo que puede ser utilizada después de transcurridos 4 ó 5 días como disolución inyectable.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA DESTRUCCION O INACTIVACION SELECTIVA DE VIRUS, MICOPLASMA Y CELULAS EN LAS CUALES SE HAYA PRODUCIDO UNA ALTERACION DEL pH O DEL POTENCIAL REDOX, CAUSADA POR VIRUS, MICOPLASMAS O NEOFORMACIONES".

408885



1

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

5

Madrid, 22 de Noviembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30