



Cl. A61K

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE Nº 380.951  
DE FECHA 19 DE JUNIO DE 1.972.

**408886**

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un <sup>a</sup>

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: D. GREGORIO RAMON CEBRIAN

RESIDENCIA: Calle Ces Bermudez, 13 - 2º nº 2

MADRID

ENUNCIADO: "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".

Prioridad: Patente n.º del

RJ.

(IV)



408886

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 descubrimien-  
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).

408886

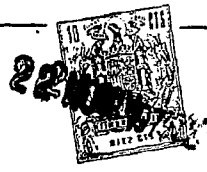


1 La presente invención se refiere a un procedimiento para combatir las enfermedades causadas por virus o micoplasmas, especialmente neoformaciones, así como a un procedimiento para la preparación de los productos farmacológicamente activos.

5 Se parte del hecho conocido de que las condiciones 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 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  
10 ello lugar a sustancias que impiden el crecimiento de los virus, ya sea interfiriendo directamente en los procesos de reproducción del virus o destruyendo las células enfermas de manera que se produce un ambiente abiótico selectivo.

20 En la actualidad, el inventor se ha concentrado 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 nascente o peróxido de hidrógeno  
25 ó  
2) dan lugar a la formación de una o más sustancias que poseen actividad antiséptica, que quedan como residuo en las células atacadas,  
ó que dan lugar a estos dos estados.

30 Las sustancias que han merecido en primer lugar



1

el interés del inventor son sustancias que se descomponen a un pH inferior a 7, ya que en las células atacadas por 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

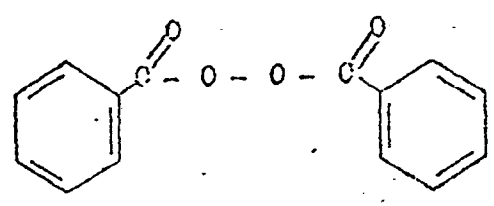
Todas las sustancias producen fenómenos de oxidación así como formación de un residuo antiséptico.

15

El superóxido de 1,2-difenil- $\alpha, \beta$ -dicetona, también denominado peróxido de benzoilo.

Fórmula:

20

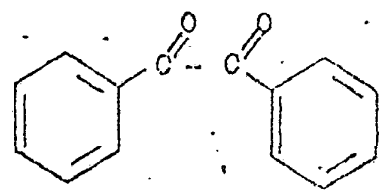


25

El 1,2-difenil- $\alpha, \beta$ -dicetona. También llamado dibenzoilo; difenil-glioxal; 1,2-difeniletanodiona.

Fórmula:

30





408886

1

Se ha encontrado que la mejor forma de conseguir el contacto entre las sustancias activas y las células enfermas 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 tal forma que las sustancias activas pasen a la sangre. Las sustancias pueden ser introducidas directamente en la sangre o absorbidas en ésta a través del sistema linfático con lo que se alcanzan todos los puntos del organismo que pueden resultar atacados.

5

10

Se ha encontrado que es importante que las sustancias sean administradas en forma de soluciones en medios liposolubles, como, por ejemplo, aceites o ésteres de ácidos grasos o, en la administración intravenosa, polietilenglicol. Naturalmente, estas soluciones pueden contener los coadyuvantes habituales utilizados en farmacia, como antisépticos, sustancias para el control de la viscosidad, agentes humectantes, anestésicos locales (en las preparaciones para inyección), solubilizantes, etc.

15

20

Para resumir lo anterior, parece que la invención consiste en un aspecto en una preparación para el tratamiento de las enfermedades causadas por virus o micoplasma, así como en neoformaciones, constituida por una solución en un medio liposoluble adecuado para la administración interna de uno o más compuestos químicos orgánicos, de toxicidad nula, cuyos compuestos, a un pH inferior a 7, son susceptibles de experimentar una transformación química dando lugar con ello a fenómenos de oxidación.

25

30

Una preparación especialmente ventajosa está constituida por una solución como la mencionada conteniendo -



408886

1

una sustancia o sustancias que mediante la transformación química citada, además de producir fenómenos de oxidación, forman un antiséptico que produce una zona selectiva abiótica.

5

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

10

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 aceites de buena calidad o un oleato de etilo con las propiedades prescritas por las diferentes farmacopeas.

20

Además, se utiliza como disolvente el polietilenglicol (200) también denominado polioxietilenglicol (200) Macrogol 200, PEG 200, de fórmula  $CH_2(OH).(CH_2O.CH_2)_m.CH_2OH$ , donde m puede ser 3 ó 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 alifáticos pero soluble en hidrocarburos aromáticos.

25

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

30

Producción de preparaciones para administración intravenosa.

408886

127



1 Se utiliza una cierta cantidad de polietilengli-  
col (200) y una vez y media más de Tween 80 (monooleato de  
polioxietilensorbitol). A esta mezcla se añade 1 % en pe-  
so/ peso de la sal sódica del ácido dioctilsulfosuccínico  
5 y, con agitación mecánica, se añade a este líquido visco-  
so, por ejemplo de 0,2 a 2 % en peso/peso de superóxido -  
de 1,2-difenil- $\alpha$ ,  $\beta$ -dicetona y de 0,2 a 2 % en peso/peso  
de 1,2-difenil- $\alpha$ ,  $\beta$ -dicetona, no importando el orden en  
que se agregan las dos sustancias cuando se realiza la di-  
10 solución. Veinticuatro horas más tarde (no es necesaria -  
una agitación continua pero la mezcla debe ser agitada in-  
termitentemente), se añade 3 % en peso/peso del alcohol ben-  
cílico y el líquido queda entonces dispuesto para el enva-  
sado aséptico en ampollas de inyección. Tanto el líquido  
15 no envasado como las ampollas para inyección deben mante-  
nerse en frío.

También puede utilizarse en las preparaciones pa-  
ra administración por vía inyectable propilenglicol, acei-  
tes vegetales y oleato de etilo.

20 Producción de preparaciones para administración intraveno-  
sa

Se utiliza una cierta cantidad de polietilengli-  
col (200) y una vez y media más de Tween 80 (monooleato -  
de polioxietilensorbitol). Se añade 1 % en peso/peso de -  
25 la sal sódica del ácido dioctilsulfosuccínico y, prosiguien-  
do la agitación, se agrega a este líquido viscoso, por ejem-  
plo, de 0,4 a 4 % en peso/peso de fenolftaleína hasta que  
ésta se disuelve. Cuando se agrega a esta mezcla un 3 % en  
peso/peso de alcohol bencílico, se obtiene un líquido que  
30 después de filtrado y envasado asépticamente en ampollas -

408886

21 NOV 1972  
22 NOV 1972



1 puede ser utilizado para inyecciones intravenosas.

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.

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

10 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.

15 El superóxido de 1,2-difenil- $\alpha, \beta$ -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 oxida "in situ" y simultáneamente se produce ácido benzoico.

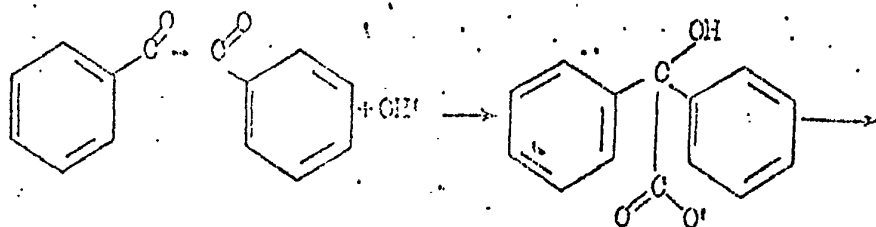
20 El 1,2-difenil- $\alpha, \beta$ -dicetona también es llevado a la sangre, directamente o a través del sistema linfático. En ciertas células anormales, por ejemplo en los tumores cancerosos y en sus metástasis y en los focos de virus, - 25 la sustancia es convertida por intercambio molecular en - 30



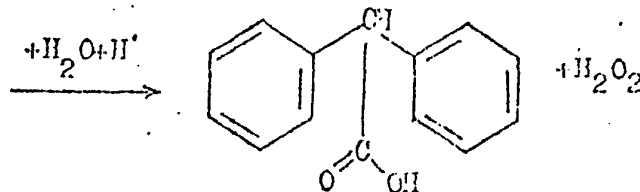
1

ácido difenilglicólico que, a continuación, es convertido en estas células anormales en ácido difenilacético, de acuerdo con el siguiente esquema:

5



10



15

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, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCOOH, que tiene

25

un grupo ε-NH<sub>2</sub> libre, y arginina, NH<sub>2</sub>C(NH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCOOH que tiene un grupo δ-guanidino libre. En apoyo de esta

30

hipótesis puede decirse que se ha encontrado que la histamina a un pH ligeramente alcalino, incluso a pH 7, es destruida in situ en un corto tiempo por la oxidación.

Es importante señalar que mediante el uso de las



408886

1  
  
5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25  
  
30

sustancias citadas o de los productos correspondientes, -  
puede producirse un proceso de necrosis focal en tumores  
de ensayo tratados con estas sustancias, necrosis que loca  
lizada en los focos impide la propagación de los virus.

La acción de necrobiosis o abiosis focal selecti  
va ha sido comprobada por el Dr. Francisco Nogales, anato  
mopatólogo del Hospital Clínico de la Universidad de Ma--  
drid, quien ha podido fotografiar los efectos locales de  
la administración oral de superóxido de 1,2-difenil- $\alpha, \beta$ -  
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.

Asimismo ha podido comprobarse la necrosis focal  
selectiva en casos de adenocarcinoma mamario en ratón -  
C<sub>3</sub>Hhe y de Carcinoma ascítico de EHRLICH, por los Drs. Gar  
cia Partida y Sanz, de la Universidad de Madrid.

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

Mediante los ensayos de toxicidad se ha comproba-  
do que las sustancias son absolutamente atóxicas. No pro-  
ducen alteraciones de los tejidos ni alteraciones embrio-  
páticas. No alteran la función circulatoria ni el electro-  
cardiograma o el electroencefalograma. Las sustancias no  
producen cambios en el cuadro sanguíneo y no alteran los -  
valores normales del análisis. Tampoco se producen pertur  
baciones renales. Por lo tanto, no existen contraindicacio  
nes ni efectos secundarios que puedan impedir el uso de las

408886



1 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 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. cancer de vejiga, cancer de pulmón, cancer de mama, de estómago, etc. etc.

10 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 con un averio controlado, según las regulaciones, -  
15 utilizando varias remesas de 15.000 a 20.000 pollos, en -  
20 los que la preparación que habia de ser sometida a prueba se mezclaba con el alimento, siempre con resultados satisfactorios. Se efectuaron experiencias idénticas en el tratamiento de la 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 días de tratamiento. En la terapia de neumonía viral en cerdos y terneras, se ha demostrado que el empleo de la preparación para inyección es de  
25  
30

408886



1

finitivamente terapéutica, ya que una sola inyección ha sido suficiente para producir una curación completa. En el caso del aborto viral en ovejas, una sola inyección resolvió el problema.

5

Los sorprendentes efectos observados en las experiencias y el evidente efecto antiviral nos estimularon casi inevitablemente a ensayar las preparaciones en medicina humana antiviral. Comenzamos en una mayor escala con aplicación oral de esta preparación para combatir la gripe en los últimos 4 años, con resultados increíbles.

10

Todo ello inducía al uso del producto en varios procesos virales.

15

Mientras continuábamos nuestros ensayos a largo plazo de embriología y toxicidad, comenzamos a considerar la aplicación de los productos para controlar los procesos formadores de tumores en seres humanos en los que existía la sospecha de una etiología viral.

20

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

25

Bajo la dirección del Dr. José de la Vega y de acuerdo con los doctores responsables de cada caso particular, se están realizando en la actualidad una serie de tratamientos 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 citostática o con radio-cobalto.

30

Continua observándose un desarrollo favorable en muchos de estos pacientes, entre los cuales se encuentran

408886



1

casos de cáncer de vejiga, varios casos de cáncer de pulmón y algunos casos de metástasis muy extendida de cáncer de mama ó de estómago, etc. etc.

5

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

10

El dibenzoilo puede ser preparado, por ejemplo, por oxidación de benzoina con  $\text{HNO}_3$  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. Soc. 1936, 93; L.F. Fieser, Experiments in Organic Chemistry, 3ª edición (Boston, 1955), pág. 173; Organic Experiments (Boston, 1964), pág. 214.

15

20

No se considera necesario hacer más extensa esta descripción para que cualquier persona perita en la materia 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 exclusiva de la idea descrita, de acuerdo con las consideraciones y puntos que se desean reivindicar que se concretan - en las páginas siguientes:

30

-----  
-----



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-  
sentarla como nueva y propia.

15 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

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

408886

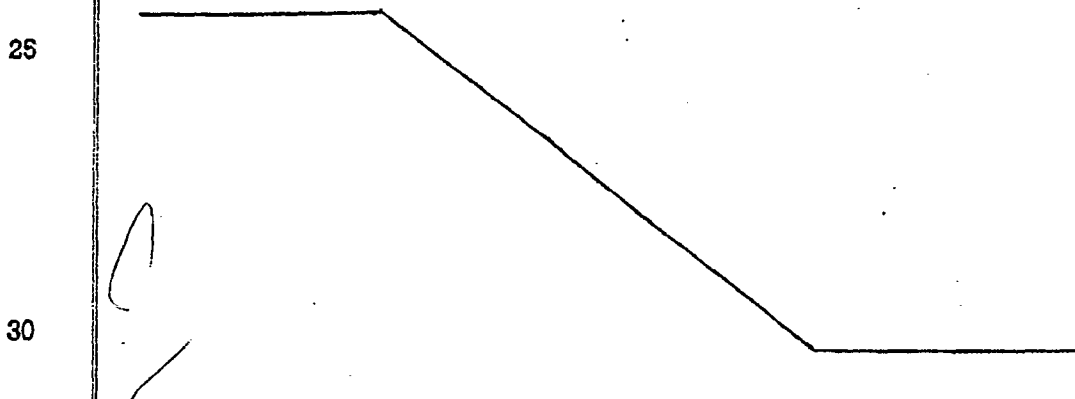


1  
5  
10  
15

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 adiciona a una cantidad determinada de polietilenglicol 200 y la misma cantidad multiplicada por 1,5 de Tween 80 (mono-oleato de polioxietilensorbitol), adicionando a esta mezcla un 1 % en peso/peso de dioctilsulfosuccinato sódico e incorporando a este líquido viscosos, con agitación mecánica de 0,2 a 2 % en peso/peso de superóxido de 1,2-difenil- $\alpha$ , $\beta$ -dicetona y de 0,2 a 2 % en peso/peso de 1,2-difenil- $\alpha$ , $\beta$ -dicetona, en cualquier orden deseado y, transcurridas 24 horas con agitación a intervalos poco frecuentes, agregando un 3 % en peso/peso de alcohol bencílico y filtrando con lo que queda, el líquido dispuesto para ser envasado asépticamente en ampollas para su administración por vía intravenosa.

20

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.



408886



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.P.

10

15

20

25

30