



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de "PHARMAGANS" PHARMACEUTISCHES INSTITUT
LUDWIG WILHELM GANS A. G., constituida en Alemania y
establecida en Oberursel a.T., ALEMANIA, por

"Un procedimiento para fabricar preparados

"hormónicos"

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sabido es que el ácido dioxibólico tie-
ne la propiedad de formar combinaciones por adición
con ciertos complejos bien definidos, como son los
hidrocarburos, las quetonas, los aldehidos y los fe-
noles.

5

Se ha demostrado el hecho sorprendente
de poderse transformar también las hormonas, como la

adrenalina, piroxina, insulina, hormonas sexuales, hormonas de la hipófisis de las cápsulas suprarrenales y renales y sus similares, con el auxilio del ácido dioxícólico, en combinaciones de valiosas propiedades. Asimismo pueden prepararse combinaciones, v.gr. combinaciones salinas, así como grados iniciales de hormonas o sustancias o mezclas de sustancias que contengan las hormonas, sus combinaciones o grados iniciales, como por ejemplo los preparados glandulares endocrínicos, tratando las combinaciones por adición que contengan hormonas, por medio del ácido dioxícólico.

20 En lugar de este ácido se ha demostrado que pueden emplearse también otras secreciones biliares, como por ejemplo, el ácido dioxícólico y sus similares o combinaciones o derivados de los ácidos cólicos, v.gr. las sales, ésteres y sus similares.



25 La preparación de combinaciones por adición puede realizarse, por ejemplo, haciendo actuar la hormona, v.gr. la insulina sobre el ácido dioxícólico o ácido cólico en presencia de medios disolventes, de tal suerte, que por ejemplo uno de los componentes se disuelva en un medio disolvente y el otro sea incorporado en forma soluble o insoluble. Así, por ejemplo, incorporando la insulina en estado de fina división a una disolución acuosa de ácido dioxícólico puede obtenerse una combinación por adición soluble en el agua. En lugar del agua pueden emplearse también en algunos casos disoluciones acuosas, como por ejemplo, disoluciones salinas o medios disolventes orgánicos, como alcohol, eter acético, acetona, vinagre congelado y sus similares, o también mezclas de diferentes disolventes acuosos

40 y no acuosos. Como medio disolvente o activador de la disolución figuran también, entre otros cuerpos, los lipoides (glicéridos, fosfácidos), grasas, aceites, ácidos grasos, por ejemplo, el ácido oléico y la estearina; además, elementos constitutivos de tales
45 combinaciones o derivados de las mismas o mezclas de éstas entre sí o con medios disolventes, como el alcohol, el vinagre congelado y sus similares.

Se puede, por ejemplo, disolver ácido diocólico, ácido cólico o una sal de estos ácidos en un medio disolvente apropiado, como por ejemplo, vi-
50 nagre congelado, agregando una hormona, por ejemplo adrenalina. Se puede además incorporar v.gr. por una parte una disolución que contenga adrenalina y por otra una disolución por ejemplo de ácido cólico en el ácido oléico o aceite de aráquidas (cacahuet).
55 De esta suerte pueden obtenerse con los lipoides, aceites, grasas, ácido oléico y sus similares preparados solubles y de preferencia reabsorbibles.

En algunos casos se puede también poner en acción mútua los componentes en estado de división más o menos fina, algunas veces desde su estado coloidal al molecular de dispersión, en un medio disolvente apropiado, acuoso o no. Para obtener el grado requerido de división puede hacerse uso de
60 los dispositivos ya conocidos, como por ejemplo, los molinos coloidales o de procedimientos químicos o físicos de precipitado o dispersión en copos.
65

Otras veces podrán ponerse en acción recíproca los componentes en estado líquido, por ejemplo, licuándolos por el calor y otras empleando
70 algunos de esos componentes en estado líquido o li-



caso y los otros en estado sólido y de preferencia finamente pulverizado, disueltos o en suspensión.

75

En algunos otros casos no se forma inmediatamente la combinación por adición sino solamente al cabo de cierto tiempo que variará dentro de ciertos límites según las clases de componentes y las condiciones en que opere, por ejemplo, teniendo en cuenta los medios disolventes, la concentración de la disolución, la temperatura, etc.

80



85

A los preparados constituidos conforme al presente invento pueden agregarse también, durante o después de la adición de los componentes, otras sustancias auxiliares, por ejemplo, sustancias susceptibles de producir efectos curativos o de aumentar la conservación o reabsorción de los preparados, o de mejorar su sabor etc. Estas adiciones pueden también en algunos casos volver a reaccionar químicamente con la combinación por adición o con sus mismos componentes.

90

El invento permite la fabricación de preparados hormonales que poseen otras propiedades en parte mejores que las hormonas o sus similares o sustancias que las contengan que se emplean como materia prima. Se puede, por ejemplo, transformar hormonas insolubles o difícilmente solubles en el agua, en combinaciones por adición, las cuales, por su parte, sean fácilmente solubles o aquellas otras insolubles o difícilmente solubles en otros medios disolventes, como por ejemplo, aceites, haciéndose esta transformación en forma soluble en el aceite y con la cooperación de los llamados activadores de la disolución.

95

100

105

Pero también se puede en particular transformar en preparados empleables per os y que son de una gran eficacia aquellas hormonas que hasta ahora,

110

por ejemplo, solo podían emplearse con éxito cuando se las inyectaba. Así, por ejemplo, la insulina que hasta el presente solamente ha podido emplearse por la vía subcutánea, puede emplearse ya en forma de combinaciones por adición, por ejemplo, con el ácido dioxibólico, por la vía bucal, alcanzándose así efectos diferentes de la acción de la insulina administrada en inyecciones. Las combinaciones por adición pueden,

115



por ejemplo, tardar en manifestarse algunas semanas, debido probablemente al hecho de almacenarse en el organismo en el que van ejerciendo su acción a medida de las necesidades. Por otra parte, comparadas estas combinaciones con la insulina en inyecciones,

120

determinan un aumento de tolerancia con respecto a los hidratos de carbono. Otras ventajas consisten en que no hay peligro de sobredosificación ni de efectos traumáticos.

E J E M P L O S

125

1.- Una cantidad de insulina de un peso correspondiente a 10.000 unidades se pone en disolución, por ejemplo, con 1 gramo de sal de sodio del ácido dioxibólico previamente diluido en tanta cantidad de agua destilada como corresponda a la concentración final que quiera obtenerse.

130

2.- Una cantidad de insulina de un peso correspondiente a 10000 unidades se pone en disolución, por ejemplo, con 1 gramo de ácido cólico diluido en tanta cantidad de agua destilada como corresponda a la concentración que quiera obtenerse.

135

140

3.- Una cantidad de insulina de un peso correspondiente a 10.000 unidades se pone en disolución por ejemplo, con 1 gramo de bilis purificada diluida en tanta cantidad de agua como corresponda a la concentración final que quiera obtenerse.

145



4.- Una cantidad de insulina de un peso correspondiente a 10.000 unidades se disuelve por ejemplo en 6 gramos de ácido cólico diluidos a su vez v.gr. en 50 centímetros cúbicos de vinagre congelado, agitando lentamente esta disolución e incorporándola a una cantidad de ácido oléico correspondiente a la concentración final que quiera obtenerse.

150

5.- Una cantidad de insulina de un peso correspondiente a 10.000 unidades se disuelve por ejemplo en 6 gramos de ácido cólico diluidos a su vez, por ejemplo, en 50 centímetros cúbicos de vinagre congelado, incorporando esta disolución al mismo tiempo que se la agita lentamente, por ejemplo,

155

a una cantidad de aceite de cacahuet correspondiente a la concentración final que quiera obtenerse. Antes de incorporar a este aceite la disolución de insulina se la agrega, por ejemplo, una disolución de 6,0 gramos de ácido cólico en 50 centímetros cúbicos de vinagre congelado.

160

6. - Se disuelven 0,5 gramos de adrenalina, por ejemplo, con 1 gramo de sal sódica del ácido dioxicólico disuelto a su vez en la cantidad de agua correspondiente al grado de concentración final que quiera obtenerse.

165

7.- Se disuelven 0,5 gramos de adrenalina con 1 gramo de ácido cólico diluido a su vez en 15 centímetros cúbicos de vinagre congelado, in-

170

corporando esta disolución al mismo tiempo que se agita lentamente a la cantidad de ácido oléico correspondiente al grado de concentración final que quiera obtenerse.

175

8.- Se disuelven 0,5 gramos de adrenalina con 1 gramo de ácido cólico, diluido, a su vez, por ejemplo, en 15 centímetros cúbicos de vinagre congelado y al mismo tiempo que se agita lentamente esta disolución se la agrega, por ejemplo, a una cantidad de aceite de cacahuet correspondiente al grado de concentración final que quiera obtenerse.

180

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania, el 30 de abril de 1929, bajo el número P. 60.232, se acoge a los beneficios del artículo 51 de la Ley de Propiedad Industrial.



-o-o-o- N O T A -o-o-o-

185

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

190

1a. - Un procedimiento para la fabricación de preparados hormonales caracterizado por el hecho de ponerse en reacción las hormonas, combinaciones derivadas o estados iniciales de las hormonas o sustancias o sus mezclas que las contengan con sustancias, que, como por ejemplo, el ácido dioxicólico, otros ácidos cólicos, sus sales o derivados, sean susceptibles de formar con las hormonas combinaciones por adición, de tal suerte, por ejemplo, que se hagan accionar los componentes unos sobre otros en presencia de medios disolventes acuosos o no, o de activadores de la disolución o de mezclas de tales cuerpos.

195

200

2º. - Un procedimiento, según lo reivindicado en el punto 1º, caracterizado por el hecho de transformarse la insulina en combinaciones por adición por su tratamiento con los ácidos gálicos, como el ácido dioxilcólico o con las combinaciones de los primeros.

205

3º. - Un procedimiento para fabricar preparados hormonicos.

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

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 15 de abril de 1930.

P. A.

~~Alberto de Eizaburu~~

Per Peder



IM/