

7077.

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA

descriptiva sobre: "Procedimiento para la obtención de preparados de la hormona pancreática que reduce la proporción del azúcar en la sangre."

POR

J.G. Farbenindustrie
AG Gesellschaft

DE

Frankfurt del Main,
Alemania

145192

PATENTE DE INVENCION

=====

(7077)

=====



10

Memoria descriptiva

sobre

"Procedimiento para la obtención de preparados de la hormona
"pancreática que reduce la proporción del azúcar en la sangre"

=====

Solicitante: I.G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT,
residentes en Francfort del Main, Alemania.

=====

- Conocido es prolongar la acción de la hormona pancreática que reduce la proporción del azúcar en la sangre (hormona insular), transformándola en un compuesto poco soluble en el líquido del tejido celular, dilatando así la
5. resorción de la hormona. Así, por ejemplo, se ha hecho reaccionar la hormona pancreática con protaminas e histonas, por lo cual se han obtenido compuestos que se precipitan por la adición de substancias reguladoras del valor pH y que se han introducido con la denominación de "protamina-insulina".
 10. Además es un hecho conocido, que se puede esencialmente aumentar la acción dilatoria de las substancias así obtenidas - por ejemplo de las protamina-insulinas - si se utilizan preparados cincíferos de la hormona insular, sea partiendo de un preparado conocido con el nombre de "insulina cínica"
 15. que se obtiene de la hormona con sales cínicas, sea



incorporando sales cíclicas con las su... mencionadas. Además son descritos en la literatura compuestos de la hormona insular conteniendo aluminio y calcio, combinados en parte con protaminas y en parte sin tal combinación. Dichos y otros compuestos metálicos de la hormona insular no se han aplicado en la práctica, mientras que las correspondientes combinaciones con protamina y cinc muestran una creciente importancia clínica, a pesar de que estas últimas no satisfacen completamente - como es sabido - a la exigencia de una buena soportabilidad.

Ahora bien, se ha descubierto que la hormona insular tambien puede reaccionar con sales magnésicas igual que con las sales de cinc y de calcio y otras, obteniéndose sustancias que tanto como la conocida insulina cíclica muestran una acción dilatoria. Como se ha descubierto además, las combinaciones así obtenidas de la hormona insular con el magnesio pueden reaccionar con las sustancias más variadas que se prestan para la fabricación de los preparados de hormona insular de acción dilatoria, como son la protamina, la histona, etc... En todos los casos se obtienen sustancias de acción dilatoria que en parte superan esencialmente las correspondientes combinaciones cíclicas respecto a su soportabilidad.

El procedimiento mencionado se lleva a la práctica de manera que se agrega a la hormona insular sales magnésicas como, por ejemplo, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, acetato de magnesio, y se adiciona a las soluciones obtenidas la correspondiente sustancia amínica (protamina, histona, etc.), formándose los nuevos compuestos por precipitación con una sustancia reguladora del valor pH. Con igual o semejante éxito se puede llevar a cabo el presente procedimiento, haciendo reaccionar sales magnésicas con "insulina-protaminas" exentas de magnesio etc. y efectuando después la precipitación con una solución reguladora del valor pH.

El procedimiento antedicho puede aplicarse para



- las más diversas modificaciones de la hormona insular, en especial tambien para protaminas, que ya contienen un aditamento que provoca la acción dilatoria de la hormona, por ejemplo, para la llamada "insulina-protamina" o la "insulina-histona".
55. Además, pueden utilizarse combinaciones de la "insulina" con protonas o con los hidrolizados de la histona. Finalmente se puede aplicar el procedimiento tambien para combinaciones de la hormona insular con bases orgánicas de alto peso molecular, segun la solicitud de patente española número provisional 1254 (Bilbao), presentada con fecha 11 de Octubre de 1938. En todos los casos citados se puede hacer reaccionar las sales magnésicas con la hormona insular en cualquier fase del procedimiento. El procedimiento puede aplicarse tanto para la hormona insular amorfa, como para
60. su forma cristalina que contiene pequeñas cantidades de cinc.
- 65.

Las varias combinaciones de la hormona insular obtenibles segun el presente procedimiento muestran una pronunciada acción retrasada al lado de una soportabilidad irreprochable.

70. E J E M P L O S

- 1) 182 miligramos de "insulina" se disuelven en 1.4 cm³ de ácido clorhídrico n/10, luego se agregan a la solución de "insulina" 30 miligramos de protamina, disueltos en algo de agua, y además 62 miligramos de sulfato de magnesio (conteniendo 7 H₂O). A continuación se completa el volumen hasta obtener 70 cm³, se agregan 2.0 grs. de urea y se ajusta el valor pH a 6.5 mediante fosfato sódico secundario. El precipitado obtenido representa la "protamina-insulina magnésica" de acción dilatoria.
- 75.
80. 2) 182 miligramos de "insulina" se disuelven en 1.4 cm³ de ácido clorhídrico n/10, se agregan a la solución de "insulina" 7.6 miligramos de hidrocloreuro de bis-2-metil-4-aminoquinolil-6-carbamida, disueltos en poco de agua, y además 50.8 miligramos de cloruro magnésico (conteniendo 6 H₂O).
85. A continuación el volumen se completa hasta obtener 70 cm³, se



- agregan 2 grs. de urea y se ajusta el valor pH a 6.5 mediante fosfato sódico secundario, completando después la solución hasta obtener 100 cm³. El precipitado obtenido representa una "insulina" de acción dilatoria,
90. 3) 182 miligramos de "insulina" cristalizada se disuelven en 1.4 cm³ de ácido clorhídrico n/10, se mezcla la solución obtenida con otra de 50.8 miligramos de cloruro de magnesio en poco de agua y se agrega finalmente una
95. solución de 7.6 miligramos de hidrocloruro de bis-2-metil-4-amino-quinolil-6-carbamida en 5 cm³ de agua. A continuación se completa la solución con agua hasta obtener unos 70 cm³, se ajusta el valor pH a 6.6 mediante una solución de fosfato sódico secundario al 2 % y se completa hasta obtener 100 cm³. 1 cm³ de la solución obtenida contiene 40 unidades de
100. "insulina".
- 4) 20 K. de páncreas bovino se sacan directamente después de la matanza, se liberan de grasa y del tejido conjuntivo, se cortan en pedazos pequeños y se introducen en una mezcla de 6 K. de hielo finamente molido, 4 litros de
105. agua y 540 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Se agita fuertemente, hasta que se haya fundido la mayor cantidad del hielo, y se hace helar el conjunto en una mezcla frigorífica. En estado congelado se transporta el conjunto al lugar de la elaboración y se introduce, después de ser molido,
110. en una mezcla, enfriada a 0°, de 54 litros de alcohol al 99.8 % y 6.5 litros de agua. Se agita la masa durante 12 horas a 0° y se filtra después. El residuo se mezcla otra vez, agitando durante 2 horas a unos 10° C., con 40 litros de alcohol + 28 litros de agua + 100 cm³ de ácido clorhídrico
115. concentrado y se filtra de nuevo. Los extractos se enfrían a 0° y se ajustan en porciones de 15 litros mediante amoniaco concentrado a un valor pH de 7.4 - 7.6 y se centrifugan rápidamente hasta volverse claros. A continuación se ajustan las soluciones claras mediante ácido sulfúrico diluido a un
120. valor pH de 3. Las soluciones ácidas reunidas se concentran



- por evaporación en el vacío (temperatura: ... por a lo más 20° C) hasta obtener 10 litros. Se ajusta la reacción a un valor pH de 2.8 y se elimina la grasa por extracción mediante éter. La solución límpida se precipita mediante un
125. 25 % de sal común, el precipitado se recoge por filtración después de reposar durante la noche, se disuelve en 1200 cm³ de agua y se precipita mediante un 15 % de sal común. Este último precipitado se disuelve en 2 litros de agua, ajustando el valor pH de la solución a 7.2 - 7.4. El precipi-
130. tado obtenido en forma de copos se separa inmediatamente por centrifugación, se lava con agua y se seca mediante acetona y éter. De esta manera se obtienen 4 grs. de un preparado que contiene unas 15 unidades por milígramo y que, inyectado en suspensión acuosa, muestra una acción dilatatoria pronunciada.
135. 10 grs. del preparado así obtenido se llevan a la disolución en 2 litros de una solución al 0.5 % de alcohol triclorbutílico por la adición de 12.5 cm³ de ácido clorhídrico normal. Luego se agregan 1.3 grs. de cloruro de magnesio y 15 grs. de sal común y se adiciona el todo con 500 cm³ de
140. una solución conteniendo 14.4 grs. de fosfato sódico secundario + 8 cm³ de lejía de sosa cáustica normal en una solución de alcohol triclorbutílico al 0.5 %. Se obtiene una suspensión que por 1 cm³ contiene 40 unidades de "insulina" y muestra un valor pH de 7, aproximadamente.
145. 5) 5 grs. de un preparado de "insulina" exento de cinc, con unas 10 unidades por miligramo, se disuelven en medio litro de agua acidulada. A la solución se agrega medio litro de substancia reguladora del valor pH integrado por fosfatos (167.5 grs. de fosfato sódico secundario, 27.5 grs. de fosfato potásico primario según Soerensen por 10 litros de agua destilada) + 40 cm³ de ácido clorhídrico normal + 25 cm³ de una solución de cloruro de magnesio al 1 % + 100 cm³ de acetona, y se ajusta después mediante amoníaco normal a un valor pH de 7. El precipitado en forma de copos que así
155. se obtiene, se separa por centrifugación y la solución límpida

145192
10



- 6 -

se ajusta a un valor pH de 6. Después de reposar durante una noche en la nevera, la "insulina" se precipita en forma micro-cristalina, se aísla por centrifugación y se seca con acetona y éter.

160.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no

165.

altere el principio fundamental del mismo. También se hace constar que el referido invento corresponde a una patente presentada en Alemania con fecha 29 de junio de 1938,

nº J 61 753 IV a/30 h, acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en

170.

vigor, siendo lo que constituye su esencia y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años, en España:

"Procedimiento para la obtención de preparados de la hormona pancreática que reduce la proporción del azúcar en la sangre"; caracterizándose por lo siguiente:

175.

1º.- Procedimiento para la obtención de preparados de la hormona insular, caracterizado porque se hace reaccionar la hormona con una sal magnésica.

180.

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual se agrega a la hormona insular - antes o después de la reacción con una sal magnésica - una substancia ulterior que dilata la acción de la hormona.

185.

3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª en el cual se aplica como substancia de acción dilatoria uno de los compuestos utilizados en la solicitud de patente española número provisional 1254 (Bilbao) presentada con fecha 11 de Octubre de 1938.

190.

4º.- "Procedimiento para la obtención de preparados de la hormona pancreática que reduce la proporción del azúcar en la sangre".

Tal y como queda substancialmente descrito en

145192



- 7 -

la presente memoria.

Esta memoria consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid 10 de julio de 1939

I. G. FARBENINDUSTRIE AKTIENGESELLSCHAFT

P.P.

POW. PODER,
de J. Gómez Acebo