



146295

SS.- 595.
"Hebennierenrindenhormon".

146295

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

UN PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

El miembro de la Sociedad CHEMISCHE FABRIK PROMONTA
G. m. b. H., entidad de nacionalidad alemana, esta-
blecida en Hammerlandstrasse 162, Hamburgo, Alemania,
por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PURIFICACION DE EX-
TRACTOS QUE CONTIENEN LA HORMONA DE LA CORTEZA DE LA
GLANDULA SUPRA-RENAL".

====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====O====

Los extractos que contienen la hormona de la
corteza de la glándula supra-renal han de ser liberados
por una parte de las sustancias de carácter lipóide



que las acompañan en especial abundancia y por otra parte de la adrenalina, ya que éstos dificultan por su sabor desagradable y su acción venenosa la administración bucal o parenteral de la hormona de la corteza de la glándula supra-renal.

Los procedimientos conocidos para la purificación de extractos que contienen la hormona de la corteza de la glándula supra-renal consisten en una extracción selectiva o una precipitación fraccionada de los extractos, por medio de disolventes orgánicos. Estos procedimientos son lentos y requieren grandes cantidades de disolventes orgánicos.

El presente invento se refiere a un procedimiento nuevo, sencillo y especialmente eficaz para separar las sustancias de carácter lipóide que la acompañan y la adrenalina, de la hormona de la corteza de la glándula supra-renal. Según el invento, se produce en soluciones acuosas que contienen la hormona de la corteza de la glándula supra-renal, un precipitado de un compuesto férrico, tal como por ejemplo hidróxido férrico, fosfato, carbonato o sulfuro de hierro. Este precipitado adsorbe las sustancias de naturaleza lipóide acompañantes así como la adrenalina, quedando en la solución la hormona pura de la corteza de la glándula supra-renal. Después de separar el referido precipitado, se puede concentrar la solución, si se quiere. De este modo se obtiene un preparado de la hormona de la corteza de la glándula supra-renal, muy eficaz y bien tolerado.

Para la eliminación de la albúmina de las so-



35

luciones de hormonas se emplea ya el procedimiento consistente en producir precipitados de ferro-compuestos. Lo que no cabía prever era la posibilidad de separar también las sustancias lipóides acompañantes y la adrenalina, de las hormonas de la corteza de la glándula supra-renal por el empleo de precipitados de ferro-compuestos.

40

45

50

55

60

Para obtener las soluciones iniciales para el procedimiento según el invento, se extraen, como de costumbre, las glándulas supra-renales con alcohol diluido. Pueden utilizarse para este procedimiento tanto cortezas frescas de glándulas supra-renales, como también polvos secos de corteza de glándulas supra-renales; pueden, sin embargo, utilizarse también las glándulas supra-renales enteras, frescas o secas, como materia inicial para el presente procedimiento. Las soluciones alcohólicas diluidas son liberadas del alcohol por evaporación en el vacío, llevándose entonces a cabo la purificación según el invento en las soluciones acuosas remanentes por medio de la producción de un precipitado de un ferro-compuesto. Como los precipitados de ferro-compuestos son solubles en soluciones ácidas, solo entran en cuestión, para el procedimiento según el invento, soluciones neutras o ligeramente alcalinas. El valor del pH preferido para el presente procedimiento es de pH=7-9; eventualmente cabe tener también en cuenta una reacción alcalina algo mas fuerte, como pH=10; pero a mayor alcalinidad aumenta el riesgo de que se deteriore la hormona.

La temperatura de trabajo mas conveniente



65

para el procedimiento según el invento, es la de la habitación. Sin embargo puede también realizarse el procedimiento según el invento a una temperatura ligeramente elevada hasta unos 50°C. Pasando de esta temperatura existe el riesgo de que se deteriore la hormona.

70

Si la purificación según el invento se efectúa produciendo un precipitado de carbonato o de fosfato de hierro, resultará o un carbonato, o fosfato respectivamente, neutro o uno básico, según el pH de la solución. Si se quiere liberar todavía de sales inorgánicas los preparados purificados, obtenidos según el invento, pueden extraerse las soluciones acuosas de la hormona, eventualmente después de concentrarlas en forma conocida, con disolventes orgánicos que no sean mixcibles con agua, tales como por ejemplo, benzol, éter, cloroformo, dicloro etileno o éster acético, pasando la hormona a los disolventes orgánicos, en tanto que las sales inorgánicas quedan en la solución acuosa.

75

80

Para mejor ilustrar el invento, citamos los siguientes ejemplos:

85

Ejemplo 1.

90

40 kilos de glándulas supra-renales frescas son extraídas repetidas veces con alcohol de 70%. Los extractos unidos son concentrados hasta unos 10 litros, en el vacío, a baja temperatura, a fin de liberarlos de alcohol. Se añade y se remueve con la solución acuosa concentrada, una solución concentrada de 2 kilos de sulfato de ferroso (vitriolo de hierro), elevando entonces el pH a 8,5 a 9,0 por la adición de hidróxido.



95 de calcio, de bario, o de estroncio. Con éstos se produce un precipitado voluminoso de hidróxido de hierro que arrastra consigo todas las substancias perjudiciales de carácter lipóide que la acompañan, y la adrenalina. Se separa el precipitado por filtración o por acción centrífuga y con ácido fosfórico se lleva el
100 filtrado claro a un pH de 6,5. Se produce entonces un ligero precipitado de fosfato de calcio, o de fosfato de bario o de estroncio respectivamente, que es separado por filtración y desechado. El extracto así
105 obtenido es concentrado al volumen deseado, prestándose en esta forma para ser administrado por la boca o los intestinos.

Ejemplo 2.

110 10 kilos de glándula supra-renal en polvo, obtenidos por secado en vacío, son extraídos repetidas veces con alcohol de 70%. Los extractos unidos son concentrados hasta unos 9 litros, en el vacío, con objeto de eliminar el alcohol. El concentrado acuoso es mezclado con una solución acuosa concentrada de 1400 gramos de cloruro de hierro y llevado a
115 pH=8,5-9 con sosa cáustica disuelta, lejía de potasa cáustica o amoníaco. El precipitado de hidróxido de hierro que se produce es separado por filtración o por la acción centrífuga, y desechado. El filtrado es llevado, con ácido fosfórico, a pH=6,5,
120 separando de la solución, por filtrado, el precipitado producido y desechándolo. El filtrado contiene la hormona de la corteza de la glándula supra-renal, libre de lipóides perjudiciales y de adrenalina. Al ob-



125

jeto de eliminar los electrolitos disueltos se extrae con benzol repetidas veces en forma conocida, pasando la hormona a la fase del benzol. Unidos los extractos de benzol son liberados de ese benzol por evaporación en el vacío. El residuo de la evaporación puede ser recogido en una cantidad cualquiera de solución de cloruro de sódico al 0,9 %, o en una solución isotónica análoga propia para inyecciones. Es bien tolerado y muy eficaz.

130

Ejemplo 3.

135

40 kilos de cortezas frescas de glándulas supra-renales son extraídas con alcohol según se ha explicado en el ejemplo 2. Después de eliminar el alcohol se mezcla el concentrado acuoso con una solución concentrada de 1000 g. de cloruro de hierro y se lleva con carbonato sódico o carbonato potásico a un pH de 8,5-9. El precipitado de carbonato de hierro así obtenido precipita de la solución la adrenalina y los lipóides perjudiciales. Es separado por filtración o por la acción centrífuga, y desechado. El filtrado es llevado con ácido fosfórico a pH = 6,5, separándose por filtración el precipitado que se produce. El filtrado contiene la hormona de la corteza de la glándula supra-renal, libre de lipóides y de adrenalina, y puede ser administrada en esta forma por la boca o parenteralmente.

140

145

150

Ejemplo 4.

10 kilos de corteza de glándula suprarenal en polvo, son extraídos como se ha dicho en el ejemplo 1. Después de evaporar el alcohol, se mezcla el concentra-



do acuoso con 1350 g. de sulfato de hierro, llevándose,
155 con solución de fosfato de sódico, el pH a 8,5-9. A
este pH se produce una fuerte eliminación de fosfato de
hierro, que, igual a lo dicho en los ejemplos 1-3, pre-
cipita la adrenalina y todas las demás substancias no-
civas acompañantes. Se prosigue la elaboración según
160 lo dicho en el ejemplo 2, pero con la diferencia de
que, al objeto de obtener la hormona exenta de sales,
se sacude con éter o cloroformo la solución acuosa de
la hormona de la corteza de la glándula suprarrenal, u-
na vez acidulada con ácido fosfórico. La hormona pasa
165 a la fase del éter o cloroformo, respectivamente, pu-
diendo ser beneficiada en forma muy pura por evapora-
ción.

Ejemplo 5.

10 kilos de corteza de glándula suprarrenal en
170 polvo son extraídos según el ejemplo 1. Después de e-
liminar el alcohol, por evaporación en el vacío, se mez-
cla el concentrado acuoso con 1350 g. de sulfato de hie-
rro y con una solución de 1280 g. de sulfuro sódico en
agua. Eventualmente se la hace alcalina con solución
175 de sosa cáustica. El precipitado de sulfuro de hierro
obtenido, que arrastra consigo la adrenalina, así como
otras substancias nocivas de naturaleza lipóide de la
solución, es separado por filtración o por acción cen-
trífuga. Ato seguido se hace acidificar hasta reacción
180 ácida al tornasol, con ácido fosfórico, se elimina el
exceso de hidrógeno sulfurado introduciendo nitrógeno
en la forma acostumbrada, después de lo cual se prosi-
gue el tratamiento de la solución purificada de la hor-



mona según se ha descrito en los ejemplos 1 y 4.

185

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania el 4 de Noviembre de 1937, bajo el N.º. 57,359 - IVa/30 h, se acoge a los beneficios del art.º 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.

=====

190

===== N O T A =====

=====

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por 20 años, son los siguientes:

195

1.º. Un procedimiento para separar las sustancias de carácter lipóide y la adrenalina que acompañan a la hormona de la corteza de la glándula suprarrenal, caracterizado por el hecho de que se produce, en extractos acuosos conteniendo la hormona de la corteza de la glándula suprarrenal, un precipitado de un ferroc compuesto, tal como por ejemplo hidróxido de hierro, o carbonato, fosfato o sulfuro de hierro, y porque se separan las sustancias acompañantes adsorbidas en este precipitado.

200

205

2.º. Un procedimiento para purificar los preparados de hormonas de la corteza de la glándula suprarrenal obtenidos según lo reivindicado en el punto 1.º., caracterizado por el hecho de que de los extractos purificados, eventualmente después de concentrarlos, se extrae la hormona por medio de disolventes orgánicos que no sean miscibles con agua.

210

3.º. Un procedimiento para la purificación de



146295

- 9 -

extractos que contienen la hormona de la corteza de la glándula suprarrenal.

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

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

San Sebastián a

2 NOV. 1938

El No. 1 triunfal.

ALBERTO DE ELZABURU
Agente de la Propiedad Industrial

D. D. *J. Rajm Alvar*