

200557

21 NOV. 1951



2 951

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. ORGANON, entidad holandesa, establecida en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE OBTENER PREPARADOS DE INSULINA DE ACTIVIDAD RETARDADA ".-

El invento se refiere a la fabricación de preparados de insulina, que son de una actividad rápida después de su administración y que ejercen una acción prolongada. Se conocen ya diversos preparados de insulina que provocan una disminución del contenido en azúcar durante un lapso de tiempo que es más prolongado que el de la actividad de la insu-

200557



lina pura. La mayoría de estos preparados presentan la particularidad de poseer, en condiciones semejantes a las que ocurren en los tejidos del cuerpo humano, una solubilidad muy pequeña. En comparación con la insulina pura que se disuelve fácilmente a un pH de 7 de los humores de los tejidos y que, por consiguiente, puede ser fácilmente reabsorbida, el poder de resorción de los preparados difícilmente solubles es, en las mismas condiciones, mucho más reducido.-

Tales preparados están constituidos, en general, por una combinación de insulina con otra materia que puede formar con la insulina una combinación difícilmente soluble a un pH de \pm 7. Para este objeto, se ha hecho uso, por ejemplo, de protamina, de histón, de protón, de materias polipeptídicas y de productos de reacción del formaldehído con la guanidina, o de las alcoxifenaetilaminas (vease, por ejemplo, la Patente holandesa número 41.849, la norteamericana 2.232.641, las británicas 500.654 y 518.624 y las norteamericanas 2.219.350 y 2.354.211). La mayoría de las veces se puede reforzar todavía la actividad prolongada de estas combinaciones por la presencia, por ejemplo, de sales de magnesio, de cobre, de cobalto, de cadmio, de zinc o de hierro.-

Los preparados arriba mencionados implican todos una combinación orgánica más o menos complicada y no responden, en general, al requisito de una administración rápida.-

Se conocen todavía algunos preparados que, aparte de una actividad prolongada, poseen igualmente una actividad rápida al propio tiempo que son poco solubles a un pH de 7,

200557



5 por ejemplo, la combinación de globina y de insulina (vease la Patente británica número 508.983) y un preparado de protamina-insulina (vease la Patente suiza 255.252) en que se ha aportado un cuidado particular al buen hábito de las partículas dispersas a un pH de 7.-

10 La Patente norteamericana número 2.143.591 cita un preparado de insulina con actividad fuertemente prolongada que posee, en solución ácida, además de la insulina, también una sal de zinc expresamente adicionada en una proporción de 25-
15 500% del peso de la insulina. La actividad prolongada de ésta cae bajo el efecto conocido de que las sales de zic provocan, en las hormonas albuminoides, una resorción retardada (vease L.C. Maxwell, Am. Journ. Physiol., 110, 458 (1934/35). Estos preparados de actividad fuertemente prolongada contienen tanto metal cuanto más reducida es la velocidad de actividad.-

20 Se ha descubierto, sin embargo, que es posible producir de una manera en extremo sencilla, un preparado con actividad prolongada y, no obstante, rápida, y ello haciendo uso de una o de más sales de metales con acción retardadora sin ninguna especie de combinación orgánica extraña, complicada. El preparado tiene la forma de una suspensión acuosa que tiene un complejo de insulina-metal como fase amorfa fija y se prepara añadiendo a una solución acuosa de insulina una o más
25 sales de los metales que poseen una acción frenante sobre la resorción en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1 mgrs., calculada sobre el metal, por 100 unidades de insulina y regu-

200557



lando el pH a un valor situado entre 6,5 y 8.

La solicitante ha descubierto además que, al paso que la insulina cristalizada que contiene \pm 0,4% del peso de zinc puede ser totalmente disuelta a un pH $>$ 6,5, una adición suplementaria en la insulina de cantidades relativamente pequeñas de las sales de metales citadas, amplía la zona de insolubilidad de ésta, y ello en la zona del pH de 6,5 a 8 aproximadamente.-

El efecto de la actividad prolongada depende al propio tiempo del hecho de que la solubilidad del complejo insulina-metal es muy reducida en la zona de pH de 6,5 a 8 aproximadamente. Una actividad rápida de estos preparados se hace posible por la facultad relativamente fácil de disociación de los complejos.-

Para la realización del procedimiento del invento cabe tener en cuenta, por ejemplo, las sales de níquel, de cobalto, de zinc, de cadmio, de cobre, de hierro o de aluminio o de las mezclas de sales de uno o de más metales con acción frenante, en las cuales la cantidad total de metal es determinada por los límites arriba indicados. Las suspensiones formadas por medio de las cantidades de sales de metales mencionadas no contienen cantidad que pueda ser descubierta de hormonas disueltas en la fase líquida. Los actuales preparados, en los cuales la influencia frenante de las sales de metales no puede, en si mismas, ser a lo sumo más que de importancia secundaria, tienen una actividad prolongada moderada. Esta última, así como su actividad inmediata, fueron comprobadas

200557



por aplicación en la clínica.-

Una ventaja de la presente suspensión reside todavía en la posibilidad de aislar eventualmente la materia activa sólida y dispersarla de nuevo, por ejemplo, en una solución fisiológica de sal, sin que se disuelva.-

Una forma de ejecución particularmente bien utilizable de este procedimiento puede obtenerse por preparación de las suspensiones en presencia de una o más combinaciones que pueden formar un complejo soluble con los metales que procede tener en consideración a un pH de 6,5 a 8 aproximadamente.

Gracias a estas combinaciones, los metales permanecen disueltos a este pH. El preparado de insulina insoluble en las mismas condiciones es, pues, un complejo metálico y no una forma de insulina unida por adsorción física a un hidróxido metálico insoluble que forma soporte.-

Ejemplos de combinaciones que pueden formar con los metales complejos solubles, son combinaciones utilizadas como tampones, tales como: el tampón al glicocol, y tampones preparados a base del ácido de aspagarina, del ácido glutámico, del ácido cítrico y del ácido tartárico y de los alcoholes polivalentes, tales como el glicerol y las hexitas. Se utiliza con preferencia un tampón al glicocol.-

En los ejemplos que siguen se ilustra con más detalle el procedimiento del ejemplo:

E J E M P L O I.-

1,6 grs., de insulina que contiene 25 unidades por

200557



mgr. (en total, 40.000 unidades), se disuelven en 25 c.c. de ácido clorhídrico 0,1N. A la solución acuosa se le añade una solución de 7,6 grs. de cloruro de sodio, 3 grs. de tricresol y 700 mgrs. de cloruro de zinc anhídrido en agua, de modo que
5 la solución alcance un volumen final de 950 c.c. El pH de la solución se lleva luego a 7,1 por medio de una lejía de sodio 1N, lo que provoca una suspensión. Finalmente, el líquido es llevado por medio de agua hasta un volumen de un litro. Este preparado es isotónico y posee la fuerza del preparado de in-
10 yección.-

E J E M P L O II.-

Se prepara una solución de 1,8 grs. de insulina que posee una actividad de 22,5 unidades por miligramo en 25 c.c.
15 de ácido clorhídrico 0,1N. Se añade a esta solución una solución acuosa de 7,6 grs. de cloruro de sodio y 3 grs. de tricresol, lo que lleva el volumen de la solución a 800 c.c. Se añade entonces a este líquido una solución de 1,5 grs. de glicocol y 600 mgrs. de cloruro de zinc anhidro en agua, solución
20 que ha sido llevada a un pH de 7,2 por medio de una lejía de sodio 0,1N y que posee un volumen de 200 c.c.. Esto origina un litro de suspensión de insulina a un pH de 7,1.-

E J E M P L O III.-

25 1,8 grs. de insulina, que posee una actividad de 22,5 unidades por miligramo, se disuelven en 25 c.c. de ácido clorhídrico 0,1N. A esta solución se le añade una solución de

200557



21 10 1951

7,6 grs. de cloruro de sodio y 3 grs. de tricresol en agua de modo que se obtengan en total 800 c.c. de líquido. Se añaden a esta solución 200 c.c. de una solución acuosa en la cual se encuentran 1,5 grs. de glicocol y 380 mgrs. de cobalto, en forma de cloruro de cobalto, y cuyo pH ha sido regulado a 7,1 con ayuda de una lejía de sodio 1N. Se obtiene de este modo un litro de suspensión de insulina que posee un pH de 7,0. En lugar de 380 mgrs. de cobalto se pueden utilizar igualmente 400 mgrs. de níquel en forma de cloruro de níquel, o una mezcla de sales de níquel o de cobalto.-

E J E M P L O IV.-

Se prepara, en 25 c.c. de ácido clorhídrico 0,1N, una solución de 1,6 grs. de insulina que posee una actividad de 25 unidades por miligramo, a la cual se añade una solución de 7,6 grs. de cloruro de sodio y 3 grs. de tricresol en una cantidad de agua tal que se obtenga, en total, una solución de 800 c.c.. Esta solución recibe la adición de 200 c.c. de una solución acuosa de 2,9 grs. de ácido glutámico y de 400 mgrs. de cobre en forma de cloruro cúprico a un pH de 6,8 obtenido por medio de una lejía de sodio 1N. Se obtiene de este modo un litro de suspensión de insulina de un pH de 6,7.-

E J E M P L O V.-

Se forma una solución de 1,8 grs. de insulina de una actividad de 22,5 unidades por miligramo en 24 c.c. de ácido clorhídrico 0,1N. A esta solución se le añade una solución

200557.21 No



de 7,6 grs. de cloruro de sodio, 3 grs. de tricresol, 2,6 grs. de ácido de asparagina y 800 mgrs. de cloruro de zinc anhidro en 900 c.c. de agua. El líquido así obtenido se neutraliza por medio de una lejía de sodio 1N hasta un pH de 7,0, lo que conduce a la formación de una suspensión que está diluída hasta un volumen de un litro de agua.-

E J E M P L O VI.-

A una solución de 1,6 grs. de insulina, que posee una actividad de 25 unidades por mgrs. en 25 c.c. de ácido clorhídrico 0,1N, se le añade una solución de 7,6 grs. de cloruro de sodio, 3 grs. de tricresol, 1,5 grs. de glicocol y 380 mgrs. de aluminio en forma de cloruro de aluminio, en 900 c.c. de agua. El pH de la mezcla así obtenida se lleva a 7,4 por medio de una lejía de sodio 1N, después de los cual el volumen de la suspensión recibe la adición de agua hasta completar un litro. En lugar de cloruro de aluminio, se puede utilizar igualmente cloruro férrico, con preferencia en una cantidad que comprenda 320 mgrs. de hierro. Puede aplicarse una mezcla de cloruro de aluminio y de cloruro férrico.-

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda con fecha 22 de Noviembre de 1.950, bajo el número 157.457, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

200557



22 NOV 1951

- N O T A -

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

5 1º.- Un procedimiento de obtención de preparados de insulina con actividad prolongada, que poseen, además de la insulina, metales que actúan en forma retardadora sobre la resorción, caracterizado porque se añade a una solución acuosa de insulina, una o más sales metálicas de acción frenante, en una cantidad de 0,5 a un mgr. aproximadamente por 100 unidades de insulina, calculada sobre el metal puro y porque se regula el pH a un valor situado entre 6,5 y 8 aproximadamente, lo que permite obtener una suspensión que posee un complejo insulina-metal como fase fija.-

15 2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, caracterizado porque se prepara la suspensión en presencia de una o más combinaciones que pueden formar complejos solubles con los metales a un pH situado en la gama de 6,5 a 8 aproximadamente.-

20 3º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 2º, caracterizado porque se hace de un tampón al glicocol.-

4º.- Un procedimiento según se reivindica en los

200557



5 puntos 2º o 3º, caracterizado porque se prepara una solución acuosa de una o más sales metálicas y una combinación según se ha reivindicado en el punto 2º, porque se regula el pH a un valor situado entre 6,5 y 8 aproximadamente y porque se añade esta solución a la de insulina.-

5º.- Un procedimiento de obtener preparados de insulina de actividad retardada.-

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

10 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid,

21 NOV 1951
P. R.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,