



315.024

1<sup>er</sup>. CERTIFICADO DE ADICION

315.024

Case 5495/E.

## *Memoria Descriptiva*

*sobre*

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal N<sup>o</sup> 276.979, concedida en 24 de Septiembre de 1962, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE POLIPEPTUROS NUEVOS".

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en : BASILEA, Suiza.

En la patente principal N<sup>o</sup> 276.979, se describe un procedimiento para la obtención de nuevos tetracosapepturos con efecto adrenocorticotrópico, es decir, la L-seril-L-tirosil-L-seril-L-metionil-  
5. L-glutamil-L-histidil-L-fenilalanil-L-arginil-L-trip-

311024

- 2 -



1055

tofil-glicil-L-lisil-L-prolil-L-valil-glicil-L-lisil-L-lisil-L-arginil-L-arginil-L-prolil-L-valil-L-lisil-L-valil-L-tirosil-L-prolina(<sup>β</sup>1-24-corticotropina) y

5. el compuesto correspondiente que, en lugar del resto glutamínico, muestra el resto de la glutamina, y sus sales y complejos de metal pesado, especialmente los complejos de cinc.

10. En la patente adicional 298.893 (Case 5277/142) se solicita la protección de los complejos de los tetracosapepturos de arriba con compuestos de cinc de difícil solubilidad, tales como el fosfato de cinc, el hidróxido de cinc y el carbonato de cinc. Los complejos mencionados, que por gramo-molécula de tetracosapepturo muestran por lo menos 20, preferentemente
15. 400 - 1000 gramo- equivalentes de cinc. se caracterizan por buen efecto de depósito.

20. Se ha descubierto ahora que se puede facilitar y mejoras considerablemente la aplicación clínica de los complejos del tetracosapepturo si los complejos no se forman con los mencionados compuestos de cinc, sino con pirofosfato de cinc. Sorprendentemente se obtienen en este caso el complejo de sal de cinc del tetracosapepturo de difícil solución en agua en forma de una precipitación de tamaño de partícula definido e
25. igualado, que permite la obtención de suspensiones estables. Al esterilizar las suspensiones (20 minutos a 120°C.) no se varía el tamaño de partícula.

30. Según las condiciones de la precipitación (concentración de la sal de cinc, temperatura, pH) se puede variar el tamaño de partículas, por ejemplo,



entre 1 y 50  $\mu$  de diámetro de partícula. Preferentemente se preparan precipitados con un diámetro de partículas entre 2 y 20  $\mu$ .

- Según el procedimiento de la invención, se
5. precipita el complejo de pirofosfato de cinc del tetracosapepturo en una solución acuosa, preferentemente de pH 5 hasta 6,5, que por lo menos contiene 20 gramo-equivalentes de una sal de cinc soluble, de aplicación terapéutica, con una solución acuosa de aplicación terapéutica que contenga iones de pirofosfato,
  10. preferentemente con un reducido exceso sobre la cantidad estequiométrica de pirofosfato sódico. El exceso asciende aproximadamente a 1 - 2 %. Como sales de cinc solubles son, por ejemplo, de mencionar el cloruro de
  15. cinc, el sulfato de cinc y el acetato de cinc. Si como sal de cinc soluble se escoge el acetato, entonces el acetato sódico, que se forma durante la precipitación, actúa como tampón que mantiene el pH de la suspensión en aproximadamente 6,0. Este pH se mantiene también du-
  20. rante la esterilización. En el caso de que la solución, que contiene la sal de cinc soluble, muestre un pH superior a 6,5 se ajusta mediante ácido mineral diluido, preferentemente ácido clorhídrico, al pH deseado.

- La concentración de la sal de cinc se selecciona de manera que la suspensión contenga por mol, por lo
25. menos 20, preferentemente 300 - 2000 gramo-equivalentes de cinc. La concentración en tetracosapepturo se selecciona de acuerdo con fuerza de dosis deseada; 1 mg. de tetracosapepturo, inyectado intramuscularmente, corresponde a 100 U.I.
  - 30.

0 - 4 - 024



La precipitación se efectúa a temperaturas de 0 - 50°C., preferentemente a temperatura ambiente, agitando.

- 5. Los nuevos compuestos se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos, preferentemente como suspensiones para inyección intramuscular o subcutánea. Las suspensiones se pueden almacenar en ampollas. Pero también se pueden preparar, cada vez antes de su aplicación, de complejos liofilizados (ampollas secas).
- 10. En caso de que los complejos se liofilicen se le agrega a la suspensión liofilizadora, como es costumbre, un material vehículo, por ejemplo manita.

- 15. Las suspensiones se pueden esterilizar en la forma usual. También se pueden filtrar las soluciones empleadas para la precipitación libres de gérmenes y llenar la suspensión bajo condiciones estériles en las ampollas. Las suspensiones pueden contener también medios de conservación, de estabilización, de humectación o de emulsión, así como también otros materiales terapéuticamente valiosos.
- 20.

El tetracosapepturo contenido en los complejos se puede obtener, según el procedimiento descrito en la patente principal N° 276.979.

- 25. La invención se describe en los ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1 -

- 30. 1,0 ml. de una solución acuosa, que contiene 0,001 g. de  $\beta^{1-24}$ -corticotropina, 0,02 g. de acetato de cinc ( $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2 H_2O$ ), 0,0015 g. de cloruro sódico, 0,02 g. de alcohol bencílico y 0,005 ml. de solu-



ción l-n de ácido clorhídrico se mezclan agitando, a temperatura ambiente, con 1,0 ml de una solución acuosa al 2,16 % de pirofosfato sódico ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7, 10 \text{H}_2\text{O}$ ).

5. La suspensión de pirofosfato de cinc, que se forma en esta reacción, es isotónica y tiene un ph de 6,0. La suspensión esterilizada tiene asimismo un pH de 6,0. Las particular tienen en su mayor parte un diámetro de 3-4  $\mu$ , un ancho de dispersión 2-6  $\mu$ . La suspensión contiene por ml 0,5 mg. (50 U.I.) de  $\beta$  1-24-corticotropina, 6,94 mg. de pirofosfato de cinc, 7,47 mg. de acetato sódico, 0,75 mg. de cloruro sódico y 10,0 mg. de alcohol bencílico.

EJEMPLO 2 -

15. 1,0 ml de una solución acuosa que contiene 0,001 de  $\beta$  1-24-corticotropina, 0,05 g. de sulfato de cinc ( $\text{ZnSO}_4, 7 \text{H}_2\text{O}$ ) y 0,02 g. de alcohol bencílico, se mezcla agitando con 1,0 ml de una solución al 3,95% de pirofosfato sódico ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7, 10 \text{H}_2\text{O}$ ).

20. La suspensión de pirofosfato de cinc que se forma en esta reacción tiene un pH de 5,5. La suspensión esterilizada tiene un pH de 6,0. Las partículas tienen en promedio un diámetro de 6 - 7  $\mu$ . 1 ml de suspensión contiene 50 U.I. de  $\beta$  1-24-corticotropina.

- N O T A -

25. 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 alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
- 30.



corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 7 de Julio de 1964, bajo el número 8882/64, acogiéndose por tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1<sup>er</sup>. Certificado de Adición por 20 años en España: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 276.979, concedida el 24 de Septiembre de 1962, por: "Procedimiento para la obtención de polipepturos nuevos"; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1<sup>a</sup>.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 276.979, concedida el 24 de Septiembre de 1962, por "Procedimiento para la obtención de polipepturos nuevos", concretamente para la obtención de complejos de cinc del tetracosapepturo de fórmula L-seril-L-tirosil-L-seril-L-metionil-L-glutamil-L-histidil-L-fenilalanil-L-arginil-L-triptofilglicil-L-lisil-L-propil-L-valil-glicil-L-lisil-L-lisil-L-arginil-L-arginil-L-propil-L-valil-L-lisil-L-valil-L-tirosil-L-prolina o del correspondiente compuesto que, en lugar del resto glutámico, muestre el resto de la glutamina, caracterizado, porque se forma un complejo de pirofosfato de cinc del tetracosapepturo mezclando

20. una solución acuosa que por molécula gramo de tetracosapepturo contenga por lo menos 20 gramo-equivalentes de una sal de cinc soluble, de aplicación terapéutica, con una solución acuosa, de aplicación terapéutica, que contenga iones de pirofosfato.

30. 2<sup>a</sup>.- Mejoras, según la reivindicación 1<sup>a</sup>,



caracterizadas porque por mol de tetracosapepturo se emplean 300 - 2000 gramo-equivalentes de cinc.

5. 3ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizadas porque como sal de cinc soluble se emplea el acetato de cinc.

4ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizadas porque el complejo se precipita con pirofosfato sódico.

10. 5ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizadas porque se precipita con un ligero exceso por encima de la cantidad estequiométrica de pirofosfato.

15. 6ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizadas porque la precipitación se efectúa a un pH de 5 hasta 6,5.

7ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizadas porque la precipitación se efectúa en presencia de una disolución tampón.

20. 8ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 276.979, concedida el 24 de Septiembre de 1962, por: "Procedimiento para la obtención de polipepturos nuevos"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

7 JUL 1965

CIBA SOCIETE ANONYME,

A. SUMEZ ACEBO Y MODER