

12 SEP 1966



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED.

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FORMA-

CION DE UNA PREPARACION INYECTA-

BLE DE VACUNA CONTRA LA GRIPE"

Prioridad: Patente británica n.º 40770/66 del 13-9-1966.



1 Este invento se refiere a mejoras en vacunas o relati-
vas a las mismas y trata particularmente de una preparación
inyectable de vacuna contra la gripe para la inmunización de
los animales y del hombre contra dicha enfermedad.

5 El mecanismo mediante el cual el organismo resiste a
la infección por una enfermedad virósica es por producción
de anticuerpos que reaccionan con el virus y lo inactivan.
Es sabido que la resistencia a las enfermedades virósicas
puede ser creada en animales o personas previamente suscep-
10 tibles mediante procedimientos que inducen la formación de
anticuerpos. En el caso de la inmunización contra la gripe,
los procedimientos adoptan la forma de inyecciones de virus
de la gripe que han sido inactivados de forma que se impida
la aparición de los síntomas de infección, pero no alterados
15 suficientemente para variar la especificidad de los anticuer-
pos formados.

Los virus de la gripe no son inductores muy activos de
la formación de anticuerpos y, por lo tanto, es necesario
administrar numerosas inyecciones repetidas de la vacuna pa-
20 ra conseguir la inducción de niveles de anticuerpos adecua-
dos para la protección contra una subsiguiente infección.

Como alternativa, es posible administrar los virus en
unión de otros materiales formulados de tal forma que se in-
ducen niveles elevados de anticuerpos después de una sola
25 inyección. En este caso se dice que los materiales distintos
del virus poseen un efecto "coadyuvante". Estos materiales,
bien conocidos, comprenden aceite mineral, formulado con
los virus para formar una emulsión de agua en aceite; adsor-
bentes minerales, como hidróxidos de aluminio, calcio o mag-
30 nesio, que pueden dar suspensiones insolubles de virus ad-



1 sorbido; y materiales polisacáridos, como ácido algínico,
que pueden ser formulados de manera que incorporen los virus
en un gel insoluble.

5 Muchos de estos materiales coadyuvantes conocidos pre-
sentan uno o más inconvenientes. En primer lugar, los mate-
riales extraños pueden inducir reacciones locales en el pun-
to de la inyección, como irritación y formación de nódulos
o cistos. En segundo lugar, los efectos de toxicidad a lar-
go plazo, en particular carcinogenesis, son peligros que de-
10 ben ser valorados cuando se inyecta cualquier material ex-
traño. En tercer lugar, los materiales más inocuos no siem-
pre presentan un efecto coadyuvante adecuado para un fin par-
ticular.

15 Ahora hemos hallado que no aparece ninguno de los in-
convenientes citados cuando se emplea tirosina como sustan-
cia coadyuvante. Además, cuando se combina la tirosina con
los virus de la gripe en una formulación adecuada, induce
un alto nivel de anticuerpos después de una sola inyección.

20 Por consiguiente, el presente invento proporciona una
preparación inyectable de vacuna contra la gripe que compren-
de un líquido aceptable por vía parenteral en el que se en-
cuentra suspendido un virus de la gripe adsorbido sobre ti-
rosina finamente dividida.

25 La tirosina puede ser empleada en forma ópticamente
activa o en forma racémica.

30 En una forma del invento la tirosina se añade a una
suspensión acuosa del virus de la gripe para que adsorba es-
te último. Otra posibilidad es cristalizar la tirosina en
presencia del virus, con lo que se consigue un contacto más
íntimo.

12



1 El precipitado de virus/tirosina se recupera por fil-
tración o bien se seca la suspensión completa por el proce-
so de secado por congelación y el producto sólido resultan-
te se muele y tamiza hasta un tamaño adecuado para pasar a
5 través de una aguja hipodérmica. El material molido se sus-
pende a continuación en un líquido aceptable por vía paren-
teral, por ejemplo un medio acuoso como el medio salino nor-
mal o un medio oleoso, cuando está listo para su administra-
ción por inyección.

10 Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento:

EJEMPLO 1

Se disuelven 2 g de DL-tirosina en 40 ml de HCl 0,45 N,
en un baño de agua a 72°. La solución se enfría en hielo y
cuando la temperatura ha descendido a 25° se añade la vacu-
15 na contra la gripe (A2 Singapore/1/57: índice de hemoaglu-
tinación 1/32.000: 2 ml). Continuando el enfriamiento se
forma un pesado precipitado cristalino. La mezcla se seca
por congelación, se muele y se pasa por un tamiz de 100 ma-
llas.

20 Para el ensayo biológico la preparación se suspende
en medio salino normal y se inyecta una dosis de 1000 u.h.
por vía subcutánea e intradérmica a 6 cobayas. Se determi-
nan los niveles de anticuerpos en el suero por inhibición
de la hemoaglutinación al cabo de 10, 28 y 42 días. Los re-
25 sultados están indicados en la tabla siguiente:

12 SEP 1967



1

Indice de inhibición de la hemoaglutinación

Número del cobaya	Pre-inoculación	10 días	28 días	42 días
1	-	1/20	1/160	1/320
2	-	-	1/320	1/160
3	-	1/20	1/320	1/320
4	-	1/20	1/160	1/80
5	1/20	-	1/80	1/40
6	-	-	1/80	1/160

5

10

En comparación, una sola inyección de virus sin tirosina dio, al cabo de 28 días, índices que no se distinguían de los de un suero normal.

EJEMPLO 2

15

La DL-tirosina en forma micropulverizada se mezcla a 25°C con una vacuna contra la gripe como la descrita en el Ejemplo 1. La mezcla se utiliza en pruebas con cobayas y se observan resultados similares a los del Ejemplo 1.

20

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

25

30



1

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la formación de una preparación inyectable de vacuna contra la gripe, caracterizado por poner en contacto una suspensión de virus de la gripe en un líquido aceptable por vía parenteral con tirosina sólida o por cristalizar la tirosina en un medio que contiene el virus de la gripe, y recuperar y suspender el sólido en un líquido aceptable por vía parenteral.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la tirosina es DL-tirosina.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, en el que el líquido aceptable por vía parenteral es un medio acuoso u oleoso.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que el medio acuoso es medio salino normal.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FORMACION DE UNA PREPARACION INYECTABLE DE VACUNA CONTRA LA GRIPE".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de seis páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 12 de septiembre de 1967.

BERNARDO UNGRIA.

P.P.

30