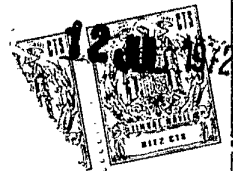


SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE A. 61

SUBCLASE K



404800

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: VAMCO SOCIEDAD CIVIL PARTICULAR (VAMCO, S.C.P.).

RESIDENCIA: Avda. Pío XII, 99 MADRID.-

ENUNCIADO: PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARADOS INSULINICOS DE EFECTO PROLONGADO.

Prioridad: Patente

n.º

del

RGC.



404800

1 La presente invención trata de un PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARADOS INSULINICOS DE EFECTO PROLONGADO.

5 El efecto prolongado de los preparados insulínicos de depósito conocidos que hasta la fecha se han empleado en la práctica clínica se debe a la presencia de combinaciones difícilmente solubles de insulina y sustancias básicas tales como protamina, globina y surfeno (bis-2-metilo-4-aminoquinolilo-6-carbamida), o a la formación de dichas combinaciones por reacción neutra.

10 Mientras que para la fabricación de la insulina de depósito se ha considerado esencial el empleo de procedimientos que requieren la consecución y empleo de sustancias auxiliares especiales, se ha comprobado, con la presente invención, que es posible quebrantar estos principios hasta ahora absolutos, ya que se puede prescindir de sustancias auxiliares especiales, que complican la fabricación y administración clínica de estos preparados.

15 Se ha comprobado así, que es posible llegar a preparados insulínicos que, administrados en forma parenteral surten un efecto prolongado de gran valor clínico práctico, empleando insulina cristalina suspendiendo - como indica esta invención - cristales insulínicos en un medio inyectable que carezca de los metales zinc, cadmio, níquel, cobalto, manganeso, cobre y hierro. Dichos cristales deben tener un contenido de uno o varios de los metales citados tal, que luego de ser suspendidos en agua contengan por reacción neutra por lo menos 0,35 miliequivalentes de metal por gramo, volviéndose así insolubles o difícilmente solubles con el pH de la sangre y líquido hístico. Tomando como ejemplo el zinc, los
20
25
30 cristales de insulina suspendidos deben entonces contener

404800



1972

1 por lo menos alrededor del 1,1% de zinc.

5 Como medio de suspensión para los cristales insulínicos se pueden utilizar aceites grasos, tales como el aceite de olivas, de sésamo y de cacahuete, u otros medios no acuosos, aptos para inyección. Pero la invención indica que es más conveniente emplear un medio acuoso, cuyo valor pH se fija entre 5 y 8, preferentemente alrededor de 7.

10 Con anterioridad, y en conexión con investigaciones científicas sobre la importancia de la presencia del zinc en los preparados insulínicos con protamina, se había hecho una suspensión de cristales insulínicos en agua destilada. Pero al inyectar esta suspensión de cristales insulínicos en conejos, se vió que el efecto de dicha suspensión no difería mucho del de la insulina en forma disuelta.

15 El motivo de esta escasa diferencia debe ser el insuficiente contenido de zinc (unos 0,5%) de los cristales insulínicos empleados, que por eso se disuelven en su totalidad o mayor parte al fijar el medio de suspensión acuoso en un pH de 7.

20 Para fabricar la insulina cristalina, se recurre en la práctica al procedimiento de cristalización de la insulina en un medio acuoso con sal de zinc y un "puffer", fijando el valor pH del medio en la proximidades del punto isoeléctrico de la insulina, procedimiento con el que se obtienen cristales de
25 insulina con un contenido de zinc que generalmente es de unos 0,4% y que no sobrepasa el 1% lo que equivale a unos 0,12-0,32 miliequivalentes por gramo. En lugar del zinc, se puede también utilizar níquel, cobalto o cadmio como metal promotor de la cristalización, con lo cual se obtienen cristales
30 de insulina con un contenido análogo de uno de estos metales.

404800



1 Los cristales de insulina con el contenido metálico
que requiere la invención se pueden obtener por ejemplo lo-
grando la incorporación de dichos metales a cristales insulí-
nicos elaborados de la manera universalmente conocida - que
5 en consecuencia no tienen un contenido metálico suficiente -
por suspensión de estos últimos cristales en una solución
acuosa que contenga una cantidad suficiente de estos metales.

 Al fabricar cristales de insulina con un contenido
metálico tal, que sean insolubles o difícilmente solubles
10 con el valor pH de la sangre y del líquido hístico tras la
suspensión en un medio inyectable acuoso, se pueden obtener
pues cristales que contienen solamente uno de los metales
citados, o varios; vale decir, por ej. sólo zinc, o zinc jun-
to con uno o varios de los otros metales, según se haga in-
15 corporar a los cristales insulínicos el mismo metal que con-
tenían de antemano, u otro.

 Para llevar a la práctica el procedimiento de fabri-
cación a que se refiere esta invención no es esencial que
los cristales de insulina contengan uno o varios metales,
20 con tal que el contenido metálico total sea suficientemente
alto.

 El valor pH del medio de suspensión es uno de los fac-
tores que ejercen influencia decisiva sobre la solubilidad
de los cristales de insulina en el medio acuoso; y aunque
25 es posible impedir que todos los cristales insulínicos se
disuelvan en un medio con valor pH entre 4 y 9, es como ya
se ha dicho conveniente, que cuando se utiliza para los cris-
tales insulínicos un medio de suspensión acuoso, se fije el
valor pH de éste entre 5 y 8, ya que los cristales insulíni-
30 cos son prácticamente insolubles dentro de estos límites. Lo



1 ideal es que el medio acuoso tenga un valor pH de 7, aproxima-
madamente, análogo al valor pH de la sangre y del líquido
hístico.

5 Para fijar el medio acuoso en el valor pH deseado, se
puede hacer uso de medios "puffer"; pero en la elección de
éstos y de otras sustancias adicionales para el medio de
suspensión hay que tener en cuenta lo siguiente:

10 Se ha comprobado que la presencia de ciertos aniones
en el medio de suspensión influye por reacción neutra sobre
la solubilidad de los cristales insulínicos suspendidos, y
en consecuencia sobre el efecto prolongado de los preparados
fabricados. Así, con el empleo de cristales de insulina con
zinc, la presencia de un "puffer" de fosfato en la concentra-
ción utilizada corrientemente provocará la disolución de los
15 cristales de insulina en un pH de 7. Lo mismo ocurrirá si en
lugar de un "puffer" de fosfato se emplea uno de citrato. En
cambio, si se utilizan cristales insulínicos con contenido de
zinc, con un "puffer" de fosfato, los cristales no se disol-
verán con un pH 7 del medio.

20 Es de suponer que los iones de fosfato tienen más afi-
nidad con el zinc que los cristales de insulina, fijando así
tanta cantidad de zinc por reacción neutra, que los crista-
les insulínicos se disuelven, cosa que no ocurre con el ní-
quel.

25 En consecuencia, para obtener el efecto más prolonga-
do posible es conveniente, según indica esta invención, que
la regulación del medio acuoso al valor pH deseado se efec-
túe por intermedio de uno o varios medios "puffer", cuyo
anión no fije el metal empleado por reacción neutra. "Puffes"
30 de esta índole son por ej. el acetato, borato, maleato y bar



404800

1 biturato de dietilo.

5 Una peculiaridad más del procedimiento señalado en el invento es que se le agrega al medio inyectable, insulina en forma precipitada amorfa. Esto puede hacerse empleando un medio inyectable al que de antemano se le ha administrado un contenido de insulina precipitada en forma amorfa, o bien dándole al medio acuoso una combinación y acidez tales que una parte de los cristales insulínicos se disuelvan, tras lo cual la insulina disuelta se precipita eventualmente en forma amorfa al aumentar el valor pH del medio de suspensión. 10 De esta manera se puede llegar a preparados que surten un efecto prolongado en virtud de su contenido de cristales insulínicos, y un efecto inicial debido a su contenido de insulina amorfa.

15 Por último, esta invención se basa en la observación de que el efecto prolongado de las suspensiones de cristales insulínicos logradas dependen del tamaño de los cristales suspendidos. Es así como los cristales de un tamaño aproximado de 10 /u surtirán un efecto menos prolongado que aquellos cuyo tamaño oscila entre 25 y 100 /u. 20

Se debe tener en cuenta esta circunstancia, empleando como indica la invención cristales insulínicos de un tamaño predeterminado, preferentemente de 25 a 30 /u. Se puede lograr el tamaño deseado regulando en forma apropiada las 25 condiciones que rigen la cristalización o desmenuzando los cristales elaborados, o bien combinando ambos procedimientos.

Al llevar el procedimiento de la invención a la práctica se parte de la base de cristales insulínicos estériles, se emplea asimismo un medio de suspensión estéril y se toman 30 medidas de precaución para que el trabajo se realice en condi



404800

1 ciones estériles.

Aunque en realidad se puede elegir agua destilada estéril como medio de suspensión, quizá conteniendo un "puffer" resulta por motivos clínicos más conveniente que el medio acuoso sea isotónico, para lo cual se pueden utilizar substancias tales como glucosa, cloruro de sodio o glicerina, substancias que deben considerarse como meros ejemplos. La bibliografía existente en esta materia brinda otros ejemplos más.

10 En consideración a la durabilidad de los preparados insulínicos es conveniente adicionar uno o varios de los medios de conservación comunmente empleados para líquidos inyectables, tales como el metilo-p-oxibenzoato, ($C_8H_8O_3$), propilo-p-oxibenzoato ($C_{10}H_{12}O_3$) y el acetato mercúrico de fenilo.

15 A continuación tenemos un ejemplo que servirá de ilustración al procedimiento de fabricación:

EJEMPLO

Se elabora una solución acuosa conteniendo:

- 20 1,3 vol. % glicerina
- 0,1 % metilo-p-oxibenzoato
- 1/120 acetato sódico molar

fijando el valor pH de la solución en 5 mediante el HCl.

25 En un litro de esta solución se suspenden 1,7 gr. de cristales insulínicos con un contenido de zinc de alrededor de 2%, con lo que una parte del zinc se disolverá en el medio de suspensión, de manera que éste tendrá un contenido de zinc. Si la suspensión se fija en un valor pH de 7, los cristales insulínicos contendrán alrededor de 1,4% de zinc, lo

30



404800

1 que corresponde a 0,43 miliequivalentes de zinc, por gramo.

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

5

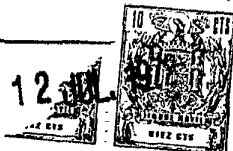
10

15

20

25

30



404800

1

REIVINDICACIONES

1. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARADOS INSULINICOS DE EFECTO PROLONGADO, caracterizado por que a un medio inyectable carente de los metales de zinc, cadmio, níquel cobalto, manganeso, cobre y hierro, se suspenden cristales de insulina que contienen uno o varios de los metales citados en una cantidad tal, que luego de la suspensión en agua por reacción neutra contengan por lo menos 0,35 miliequivalentes de metal por gramo, con lo que se vuelven insolubles o difícilmente solubles con el valor pH de la sangre y del líquido hístico.

5

10

2. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARADOS INSULINICOS DE EFECTO PROLONGADO, según 1, caracterizado por que se emplea un medio acuoso, cuyo valor pH se fija entre 5 y 8, preferentemente alrededor de 7.

15

3. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARADOS INSULINICOS DE EFECTO PROLONGADO, según 2, caracterizado por que la regulación del medio acuoso al valor pH deseado se logra por intermedio de uno o varios medios "puffer", cuyo anión no fija al metal empleado por reacción neutra.

20

4. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARADOS INSULINICOS DE EFECTO PROLONGADO, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se le agrega al medio inyectable, insulina precipitada en forma amorfa.

25

5. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARACIONES INSULINICOS DE EFECTO PROLONGADO, según cada una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se emplean cristales insulínicos de un tamaño determinado de antemano, preferentemente de 25 a 30 microgramos.

30

me

6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha

404800



1 de recaer la Patente de Introducción que se solicita: PROCE
DIMIENTO DE FABRICACION DE PREPARADOS INSULINICOS DE EFECTO
5 PROLONGADO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre
5 sente memoria descriptiva, que consta de diez páginas mecano
grafiadas.

Madrid, 12 de Julio de 1.972

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

30