

411655

411655

F. C. 21-11-75

Int. Cl. C07C, A61K



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS DE PEPTIDOS,  
OLEOGINOSOS E INYECTABLES.-

*Solicitante:* CIBA GEIGY AG., entidad suiza, residente en,  
Basilea, Suiza.

5. En la aplicación terapéutica de péptidos fisiológicamente activos, por ejemplo, de la corticotropina, MSH, calcitonina, de la hipertensina, insulina, hormona del crecimiento, glucagona, tirotropina, LHRH, TRH, vasopresina, bradiquinina y otros, y los análogos sintéticos de estos pép-

411655



5. tidos, existe un problema hasta ahora no resuelto satisfactoriamente y que consiste en que los péptidos, en el cuerpo, se inactivan demasiado deprisa. Ya se ha intentado de distintas maneras prolongar la eficacia, por ejemplo, en el ACTH, formando complejos de los péptidos con sustancias inorgánicas, tales como compuestos de cinc de difícil solubilidad, por ejemplo, hidróxido de cinc o fosfato de cinc, o con sustancias orgánicas, tales como gelatina, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, fosfatos de polifenoles o polialcoholes, por ejemplo, polifloretilfosfato o poliaminoácidos alcalinos o ácidos, por ejemplo, protamina o ácidos poliglutámicos. Independientemente de que la prolongación del efecto lograda no satisface plenamente, ciertos de los preparados obtenidos muestran la desventaja de que pueden provocar alergias.

10. Se ha descubierto ahora que se puede lograr una prolongación del efecto, considerablemente mayor que hasta ahora, si el péptido se emplea en forma de suspensiones oleoginosas o geles oleoginosos, que contienen una sal de aluminio de un ácido graso como agente de adsorción o bien como formador de gel. La presente invención se relaciona, por lo tanto, con preparados farmacéuticos en forma de suspensiones oleoginosas o geles oleoginosos que contienen una dosis activa de un péptido fisiológicamente activo y una sal de aluminio de un ácido graso y con procedimientos para la obtención y aplicación de tales preparados.

25. Los nuevos preparados, por ejemplo, los preparados de ACTH o los preparados de calcitonina muestran una prolongación del efecto de varios días, por ejemplo, de 7 a 8 días. Esto no era de prever según el actual estado de la téc-

30.

411655



nica. Ante todo es sorprendente que este efecto prolongado se pueda lograr con las dosis extraordinariamente pequeñas usuales de péptido, por ejemplo, con fracciones de un milígramo.

5. Según la experiencia, los péptidos de baja dosificación en suspensiones oleoginosas, que son adecuados para administración intramuscular o subcutánea, después de haberlas almacenado durante cierto tiempo, ya no se pueden administrar conforme a dosis exactas, pues ya no se puede formar una suspensión homogénea mediante agitación. En las suspensiones o geles oleoginosos según la presente invención, por el contrario, se pueden volver a repartir en forma igualmente fina, también cantidades muy reducidas de péptido, fácilmente por agitación antes del uso.
- 10.
15. Los nuevos preparados no solo se pueden aplicar intramuscularmente o subcutáneamente, sino también nasalmente.
20. Como ya se ha mencionado, la característica esencial de las nuevas suspensiones de péptidos oleoginosos o de geles de péptidos, es el contenido de una sal de aluminio de ácido graso, por ejemplo, estearato de aluminio. En el primero de los casos, los preparados son suspensiones de un adsorbato del péptido en una sal de aluminio de ácido graso en un aceite; en el segundo de los casos, los preparados son suspensiones del péptido en un gel, que se compone de una sal de aluminio de ácido graso y de un aceite.
- 25.
30. El adsorbato del péptido en la sal de aluminio de ácido graso, se puede obtener de diferentes maneras. Así, se puede disolver o suspender el péptido en un disolvente acuoso ú orgánico, tal como agua, alcoholes, acetona, prefe-

411655



5. rentemente en un disolvente fácilmente retirable por evaporación, por ejemplo, en un alcohol inferior tal como etanol, isopropanol, especialmente metanol, agregar la sal de aluminio de ácido graso y, de la suspensión así obtenida, retirar el disolvente, por ejemplo, por evaporación en vacío.
10. Pero también se puede disolver coloidalmente la sal de aluminio de ácido graso en un disolvente orgánico, por ejemplo, en hidrocarburos insustituídos o clorados, tales como benceno, cloroformo, cloruro metilénico, cloruro etilénico, suspender el péptido en esta solución coloidal y después retirar el disolvente por liofilización o evaporación. En caso de liofilizar se obtiene un adsorbato estructurado. La proporción cuantitativa entre péptido y sal de aluminio
15. de ácido graso como agente de absorción asciende especialmente a 1:2 a 1:20, preferentemente a 1:5 a 1:10. Así, se puede, por ejemplo, adsorber 0,1 a 0,3 mg de péptido en 1 mg de estearato de aluminio, 0,5 mg de péptido en 3 mg ó 1 mg de péptido en 5 mg de estearato de aluminio. Los ejemplos
20. mencionados corresponden a una dosis individual del preparado por cc de aceite, por ejemplo, en el caso de  $\beta$ -corticotropina o péptidos ACTH análogos.
25. El gel obtenido mediante una sal de aluminio de ácido graso se compone de una mezcla de aproximadamente un 0,1 a 5 %, preferentemente un 0,5 a 2 % (peso:volumen) de sal de aluminio de ácido graso y de un aceite. El gel se puede obtener en forma conocida, por ejemplo, calentando el
30. aceite, junto con la sal de aluminio de ácido graso, lentamente, bajo agitación, a unos 115-140°C. Se forma así un gel. Este se enfría a temperatura ambiente. El gel muestra,

411655



- por ejemplo, una viscosidad de 50 - 100 cP (medida a 25°C con Ferranti a una velocidad de cizallamiento de 20.000  $\text{seg}^{-1}$ ). Los geles estériles se preparan preferentemente por esterilización a 150°C (1 - 3 horas en el baño de aceite). Al gel
5. se le pueden agregar asimismo agentes de conservación, por ejemplo, alcohol bencílico o, preferentemente, terc. clorobutanol o fenol. El agente de conservación se puede agregar al gel, por ejemplo, a 40°C bajo ligera agitación y enfriar la mezcla a continuación a temperatura ambiente. La sal de aluminio de ácido graso, a emplear en los preparados como adsorbente o como formador de gel, contiene como ácido graso, ante todo, el ácido esteárico, pero también se pueden emplear otros ácidos grasos de cadena larga, saturados o insaturados, con 12 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, ácido laúrico, ácido
10. tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido
15. palmítico, ácido margárico, ácido estearílico, ácido nonadecílico, ácido araquínico, ácido eicosacarboxílico-(1), ácido behénico, y los correspondientes ácidos insaturados, tales como por ejemplo, ácido oléico, ácido elaidínico, ácido erucá-
20. sico, ácido brasidónico, ácido linólico. La sal de aluminio de ácido graso puede ser una sal de ácido mono-, di- ó tri-graso, preferentemente en una sal de ácido digraso. Se pueden emplear los productos obtenibles en el mercado cuyo contenido en aluminio o bien en ácido graso, por lo general, no corresponde exactamente a la denominación química. El monoestearato
25. de aluminio dá, por ejemplo, según US Pharmacopeia XVIII un 14,5 a 16,0 % de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  como residuo de recocido; la cantidad teórica asciende a un 14,7 %. Preferentemente se emplea una sal de aluminio de ácido graso, cuyo contenido en aluminio
30. corresponde a un 9 - 10 % (% en peso) de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

411655



5. El aceite empleado para la obtención del gel o de la suspensión oleoginosa es un éster de ácido graso líquido que, como componente ácido, contiene un ácido graso de cadena larga con 8 - 22, especialmente 12 - 22 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, los ácidos grasos arriba mencionados. El componente alcohólico, tiene como máximo 6 átomos de carbono y es un alcohol mono- o polivalente, por ejemplo, un alcohol mono-, bi- o trivalente, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o sus isómeros, ante todo, sin embargo, glicol o glicerina. Como ésteres de ácido graso son de mencionar, por lo tanto, por ejemplo: oleato etílico, miristato isopropílico, palmitato isopropílico, "Labrafil M 2735" (trioletado de polioxietilen glicerina de la firma Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (Triglicéridos de ácidos grasos saturados con longitud de cadena C<sub>8</sub> a C<sub>12</sub> de la firma Chemische Werke Witten/Ruhr, Alemania), especialmente, sin embargo, aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, aceite de almendras, aceite de oliva, 10. aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja, ante todo aceite de maní.

15.

20.

25. Como péptidos fisiológicamente activos, que según la presente invención se pueden emplear en forma de suspensiones oleoginosas o geles, entran en consideración los péptidos mencionados al principio, ante todo las calcitoninas y los péptidos con efecto MSH ó ACTH. Bajo péptidos se entienden tanto los péptidos libres como también los derivados, antes todo las amidas, además, los derivados N-acílicos o los compuestos N<sup>α</sup>-desamino de los péptidos libres.

30. Entre los péptidos ACTH y MSH se encuentran los péptidos con la estructura de los péptidos MSH y ACTH natura-

411655



- les y los péptidos sintéticos con secuencia de aminoácidos más corta y/o modificada con respecto a los distintos aminoácidos. Como péptidos de efecto ACTH o amidas de péptidos son de mencionar, por ejemplo, aquellos con una secuencia N-terminal hasta el 17 a 39 aminoácido de las corticotropinas naturales. En esta secuencia pueden faltar uno o varios de los aminoácidos, ante todo los aminoácidos 1 a 4, tal como se indica, por ejemplo, en Angew.Chemie 83, 155 (1971) o uno o varios aminoácidos, por ejemplo en las posiciones 1 - 5, 11, 15 - 18 y 25 - 33 pueden estar sustituidos por otros aminoácidos, el aminoácido 1 también por un ácido desaminocarboxílico. Así pueden estar sustituidos los restos de serina, serina<sup>1</sup> y/o serina<sup>3</sup>, por glicina o alanina, tirosina<sup>2</sup> por fenilalanina, metionina<sup>4</sup> por ácido  $\alpha$ -amino-alquilo inferior-acético, mostrando el alquilo inferior 2 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, novalina, valina, norleucina, leucina, isoleucina, ácido  $\alpha$ -aminobutírico, ácido glutámico<sup>5</sup> por glutamina, lisina<sup>11</sup> y/o lisina<sup>15,16</sup> por ornitina, arginina<sup>17,18</sup> por lisina o ornitina, aminoácido<sup>25</sup> por valina. La serina<sup>1</sup> puede estar también sustituida por ejemplo, por prolina,  $\alpha$ - ó  $\beta$ -alanina, treonina, ácido propiónico, ácido  $\beta$ -aminopropiónico, ácido  $\beta$ -hidroxi-propiónico, ácido butírico, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, ácido -aminoisobutírico, ácido valeriánico, ácido caprónico, ácido  $\epsilon$ -aminocaprónico o fenilglicina. Todos los aminoácidos, con excepción de aquellas en la posición 1 N-terminal, tienen necesariamente la configuración L. Preferentemente, los nuevos preparados contienen péptidos con actividad ACTH cuyo primer aminoácido muestra la configuración D, ante todo D-serina; además se emplean preferentemente los péptidos con una longitud de cadena de 18 - 24 aminoácidos, ante todo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



411655

con 18 - 19 aminoácidos. Son de destacar también los preparados que contienen amidas C-terminales N-insustituídas de los péptidos de efecto ACTH mencionado, ante todo aquellos de péptidos con una secuencia de 18 aminoácidos, en primer lugar D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida. Los péptidos con 25 - 39 aminoácidos muestran en la zona 25 - 33 preferentemente la secuencia observada para la ACTH humana (véase Nature New Biology 235, 144 [1927]).

10. Péptidos de efecto ACTH adecuados para los preparados son, además, por ejemplo, la D-Ser<sup>1</sup>-corticotropina-Arg<sup>18</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Orn<sup>11</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Orn<sup>11,15-18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Orn<sup>18</sup>-amida, la α-aminoisobutiril<sup>1</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Arg<sup>18</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Orn<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Orn<sup>18</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Gly<sup>3</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-19</sup>-corticotropina, la β<sup>1-19</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-β<sup>1-19</sup>-corticotropina, la β<sup>1-19</sup>-corticotropina-Pro<sup>19</sup>-amida, la Glu(NH<sub>2</sub>)<sup>5</sup>-β<sup>1-19</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-Val<sup>19</sup>-β<sup>1-19</sup>-corticotropina-Val<sup>19</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-Val<sup>19</sup>-β<sup>1-19</sup>-corticotropina-Val<sup>19</sup>-amida, la β<sup>1-20</sup>-corticotropina-Val<sup>20</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-β<sup>1-20</sup>-corticotropina-Val<sup>20</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-20</sup>-corticotropina-Val<sup>20</sup>-amida, la α-aminobutiril<sup>4</sup>-Glu(NH<sub>2</sub>)<sup>5</sup>-β<sup>1-20</sup>-corticotropina-Val<sup>20</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-19</sup>-corticotropina-Pro<sup>19</sup>-amida, la α-aminobutiril<sup>4</sup>-β<sup>1-20</sup>-corticotropina-Val<sup>20</sup>-amida, la β<sup>1-21</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-21</sup>-corticotropina-Lys<sup>21</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-22</sup>-corticotropina-Val<sup>22</sup>-amida, la β<sup>1-23</sup>-corticotropina, la β<sup>1-23</sup>-corticotropina-Tyr<sup>23</sup>-amida, la β-Ala<sup>1</sup>-β<sup>1-23</sup>-cor-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

411655



5.      trocotropina-Tyr<sup>23</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-β<sup>1-23</sup>-corticotropina-Tyr<sup>23</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Ala<sup>3</sup>-β<sup>1-23</sup>-corticotropina-Tyr<sup>23</sup>-amida, la Gly<sup>1</sup>-β<sup>1-23</sup>-corticotropina-Tyr<sup>23</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-23</sup>-corticotropina-Tyr<sup>23</sup>-amida, la β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la Glu(NH<sub>2</sub>)<sup>5</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-Orn<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la Gly<sup>1,3</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la Orn<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la D-Ala<sup>1</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-Gly<sup>3</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina-Pro<sup>24</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Orn<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina-Pro<sup>24</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-Orn<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina-Pro<sup>24</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Gly<sup>3</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina-Pro<sup>24</sup>-amida,
10.      la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-24</sup>-corticotropina-Pro<sup>24</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-D-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-D-Val<sup>25</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Nva<sup>4</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la D-Ser<sup>1</sup>-Nle<sup>4</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la Nle<sup>4</sup>-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la Nva<sup>4</sup>-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la Nle<sup>4</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la Nle<sup>4</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-Val<sup>25</sup>-β<sup>1-25</sup>-corticotropina-Val<sup>25</sup>-amida, la β<sup>1-26</sup>-corticotropina, la β<sup>1-28</sup>-corticotropina, la β<sup>1-30</sup>-corticotropina, la β<sup>1-31</sup>-corticotropina, la β<sup>1-39</sup>-corticotropina, la D-Ser<sup>1</sup>-β<sup>1-39</sup>-corticotropina, la Gly<sup>1</sup>-β<sup>1-39</sup>-corticotropina.
- 15.
- 20.
- 25.

30.      Los α-MSH-péptidos sintéticos, tal y como se describen en la patente belga nº 776.120 (Case 4-7276/1+2), que

411655



5. tienen un efecto regulador de las segregaciones de hormona del crecimiento y asimismo se pueden emplear en los nuevos preparados, son los péptidos mencionados en dicha solicitud, especialmente aquellos con la secuencia de los primeros 11-16 aminoácidos del ACTH, donde por ACTH pueden encontrarse los aminoácidos de intercambio arriba mencionados y donde el primero está preferentemente acilado, especialmente acetilado, en primer lugar el  $\alpha$ -MSH y D-Ser<sup>1</sup>- $\alpha$ -MSH.

10. Las calcitoninas a emplear en los preparados son las calcitoninas naturales conocidas, tales como la calcitonina porcina, la calcitonina humana, la calcitonina del salmón, la calcitonina de las reses, la calcitonina de las ovejas, así como los análogos sintéticos en los cuales uno o varios aminoácidos pueden estar sustituidos por otros, por ejemplo, la metionina por norleucina, o en los cuales el primer aminoácido está sustituido por un desaminoácido o un acilaminoácido.

20. En los preparados se emplea el péptido en forma libre o en una forma de una sal de adición de ácido terapéuticamente utilizable. Tales sales se derivan, por ejemplo, de ácidos inorgánicos, tales como de los hidrácidos halogenados, por ejemplo, del ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico o ácido tiocianico, ácido sulfúrico, o fosfórico, de ácidos orgánicos, tales como el ácido fórmico, 25. ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido hidroximaléico, ácido dihidroximaléico, ácido benzoico, ácido fenilacético, 30. ácido 4-aminobenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido antra-

411655



5. nílico, ácido cinamónico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido pamoáico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-etoxibenzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalensulfónico ó ácido sulfanílico. Son especialmente ventajosas las sales con ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo, aquellos con 12 - 22 átomos de carbono, tales como los arriba mencionados. Debido a la estrecha relación entre los péptidos y sus sales de adición de ácido se entenderán en esta solicitud, si no se indica lo contrario, bajo los péptidos también sus sales.

10. Los preparados según la presente invención se obtienen mezclando en la forma usual el péptido con el gel o bien el adsorbato compuesto de péptido y sal de aluminioácido graso con el aceite. El péptido, o bien el adsorbato de péptido, por ejemplo, se moltura finamente y en caso dado se mezcla primeramente con una pequeña cantidad del aceite o del gel; después se agrega el restante aceite o bien gel.

15. En la forma usual se puede agregar un agente de conservación tal como fenol, terc.clorobutanol o alcohol bencílico. Los péptidos, que son solubles en el agente de conservación, por ejemplo en alcohol bencílico, se pueden mezclar en forma de una solución de éstar con el gel.

20. La obtención de los preparados inyectables se efectúa bajo condiciones antimicrobiales. Aquí se puede proceder sometiendo las sustancias activas y los adyuvantes, antes de su llenado en ampollas o viales, a un tratamiento antimicrobial adecuado. El llenado de los preparados oleoginosos libres de gérmenes así como el cierre de los recipientes se efectúa asimismo bajo condiciones antimicrobiales.

25.  
30.

411655



5. Las dosis activas del péptido a emplear en los preparados es igual a la dosis individual que se administra al emplear el péptido en suspensión acuosa o solución. Esta dosis, que depende de la clase del péptido, es conocida. En los péptidos ACTH se encuentran por ejemplo, en 0,1 a 3,0 mg. Las ampollas contienen normalmente una dosis individual por cc de gel o aceite; los viales pueden contener también dos o más dosis individuales.

10. Los preparados se administran, debido a su efecto de más larga duración, con menos frecuencia, por ejemplo de 2 a 5 veces menos frecuentemente que los preparados de depósito hasta ahora usuales, por ejemplo, los complejos de fosfato de cinc.

15. Los ejemplos siguientes sirven para la ilustración de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados. El diestearato de aluminio mencionado en los ejemplos es el producto "Manox" de la Fa. Hardman and Holden, Manchester, Inglaterra.

Ejemplo 1

20. Se calientan 0,2 cc de un gel de diestearato de aluminio-aceite de maní a 30-40° y se mezcla con la cantidad de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaacetato finisimamente molturado (granulometría inferior a 20 μ) correspondiente a 6 mg de péptido libre. Esta mezcla se diluye, bajo agitación, con más gel de temperatura ambiente, a 20,0

25. cc y bajo condiciones antimicrobiales se llena en ampollas de 1 cc de manera que las ampollas contengan 0,3 mg de péptido. Esta dosis individual se administra por ejemplo, 1 a 2 veces por semana.

30. El gel se puede obtener como sigue:



5. A 100 cc de aceite de maní se agregan 2,0 g de diestearato de aluminio pulverizado. Esta suspensión se mezcla bien y bajo agitación y lento calentamiento (2 - 3º por minuto) se calienta a 140º (a unos 115-125º se forma un gel claro). Después se desconecta la calefacción y se sigue agitando hasta que la temperatura haya bajado a 120º C. A partir de esta temperatura se deja enfriar el gel, sin agitación, a temperatura ambiente.

Ejemplo 2

10. Se calientan 2,0 cc de un gel de diestearato de aluminio-aceite de maní a unos 30-40º y se mezcla con la cantidad de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaacetato correspondiente a 6 mg de péptido libre. La mezcla se diluye mediante adición de ulterior gel a 20,0 cc, bajo agitación, de manera que 0,3 mm de péptido estén contenidos por cc de gel. Se llena antimicrobialmente en ampollas y el preparado se puede administrar por ejemplo 1 - 2 veces por semana.

20. El gel se puede preparar como se ha descrito en el ejemplo 1. El hexaestearato se puede preparar como sigue:

25. Se disuelven 200 mg de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida, hexaacetato-hidrato en 24 cc de etanol y 1,6 cc de agua y seguidamente se agrega una solución de 125 mg de ácido estearico en 13 cc de etanol. Se evapora hasta sequedad, se seca el residuo sobre sosa cáustica, se disuelve entonces bajo calentamiento en 25 cc de terc.butanol y 5 cc de agua, se filtra y el filtrado se liofiliza. Después se vuelve a secar sobre sosa cáustica. Se obtienen 310 cc de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaestearato como polvo ligero, cuya solubilidad en agua es infe-
- 30.

411655



rior a 0,1 %.

Ejemplo 3

5. Se calientan 2,0 cc de gel de diestearato de aluminio-aceite de maní a unos 30 - 40° y se mezcla con la cantidad de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaestearato finísimamente molturado (granulometría inferior a 20 μ) correspondiente a 20 mg de péptido libre. La mezcla se diluye bajo agitación mediante adición de más gel, que contiene 100 mg de fenol, a 20,0 cc, de manera que 1 mg de péptido esté contenido por cc de gel.

10.

El gel se puede obtener como descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

15. Se calientan 2,0 cc de un gel de monoestearato de aluminio-Miglicol<sup>®</sup> a 30-40° y se mezcla con la cantidad de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaacetato finísimamente molturado (granulometría inferior a 20 μ) correspondiente a 10 mg de péptido libre. La mezcla se diluye bajo agitación con más gel a 20,0 cc de manera que estén contenidos 0,5 mg de péptido por cc de gel.

20.

El gel se puede obtener de la manera siguiente:

A 100 cc de Miglyol<sup>®</sup> 812 se agregan 3,5 g de monoestearato de aluminio pulverizado. Esta suspensión se mezcla bien y bajo agitación y lento calentamiento (2-3° por minuto) se calienta a 140°C (a unos 115-125°C se forma un gel claro). Después de desconectar la calefacción y bajo agitación se enfría a 120°C. A partir de esta temperatura se deja enfriar el gel, sin agitar, a temperatura ambiente. Viscosidad 42,5 cP.

25.

411655



Ejemplo 5

5. Se calientan 2,0 cc de un gel de diestearato de aluminio-aceite de maní a unos 30-40° y se mezcla con la cantidad de Synacthen® ( $\beta^{1-24}$ -corticotropina-hexaacetato) (granulometría inferior a 20  $\mu$ ) correspondiente a 20 mg de péptido libre. Se diluye bajo agitación con más gel, al que se le han agregado 100 mg de fenol, a 20,0 cc, de manera que por cc de gel correspondan 1,0 mg de péptido.

Ejemplo 6

10. Se calientan 2,0 cc de un gel de diestearato de aluminio-aceite de maní que se obtuvo con un 2 % de diestearato de aluminio, a unos 30 - 40° y se mezcla con la cantidad de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>- $\beta^{1-18}$ -corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaestearato finísimamente molido (granulometría inferior a 20  $\mu$ ) correspondiente a 2 mg de péptido libre. Esta mezcla se diluye bajo agitación con más gel, que contiene 100 mg de fenol, a 20,0 cc de manera que por ml de gel correspondan 0,1 mg de péptido.

Ejemplo 7

20. Se calientan 5 cc de un gel de diestearato de aluminio-aceite de maní, que contiene un 0,5 % (peso-volumen) de diestearato de aluminio a 30-40 y se mezcla con la cantidad de  $\beta^{1-24}$ -corticotropina-hexaestearato correspondiente a 15 mg de péptido libre. La mezcla se completa a 50 cc bajo agitación con más gel que contiene 100 mg de fenol. La suspensión se llena en 50 ampollas de 1 cc de capacidad cada una. En cada ampolla se encuentran 0,3 mg de péptido.

Ejemplo 8

30. Una cantidad de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>- $\beta^{1-18}$ -corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaestearato correspondiente a 50 mg de péptido libre se disuelve en 25 cc de metanol. En la so-

411655



5. lución se suspenden 250 mg de diestearato de aluminio que previamente han sido digeridos varias veces con metanol. El metanol se separa por destilación en vacío a 45°. El residuo se seca en vacío a 30-40°. El adsorbato muy fino se suspende en 50 cc de aceite de maní en el que previamente se han disuélto 250 cc de fenol. La suspensión se llena bajo condiciones antimicrobiales en ampollas de 1 cc de capacidad. Estas contienen, cada una, 1 mg de péptido.

Ejemplo 9

10. 250 mg de diestearato de aluminio se calientan en 25 cc de benceno a 50-60° hasta que se haya formado una solución coloidal clara. En esta se suspende la cantidad de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>- $\beta$ <sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida-hexaestearato correspondiente a 50 mg de péptido libre. La suspensión se congela a -70° y a -10 a -20° se liofiliza. El adsorbato liofilizado, que tiene una estructura característica, se molutura finamente y se suspende en 50 cc de aceite de maní al que se le han agregado 250 mg de fenol. La suspensión se llena bajo condiciones antimicrobiales en ampollas de 1 cc de capacidad. Estas contienen, cada una, 1 mg de péptido.

Ejemplo 10

25. Se preparen preparados como se ha descrito en los ejemplos 1 a 9 conteniendo como péptido la D-Ser<sup>1</sup>-Gly<sup>3</sup>-Lys<sup>17,18</sup>- $\beta$ <sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida ó D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>- $\beta$ <sup>1-19</sup>-corticotropina.

N O T A

30. 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 al-



teren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, bajo los números y fechas siguientes:

2299/72 de 17 de febrero de 1972 y 17829/72 de 7 de diciembre de 1972; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que

5. conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS DE PEPTIDOS, OLEOGINOSOS E INYECTABLES; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

1.- Procedimiento para la obtencion de preparados de peptidos oleginosos e inyectables, que contienen una dosis activa de un péptido seleccionado de entre el grupo de los peptidos ACTH, péptidos MSH ó péptidos de calcitonina, o de sus sales terapéuticamente compatibles, caracterizado porque el péptido ó la sal del péptido se adsorbe en una sal de ácido graso-aluminio, cuyo ácido graso presentar 12 - 22 átomos de carbono, y el adsorbato se suspende en aceite o bien la mencionada sal de ácido graso-aluminio se hace reaccionar con aceite a un gel y el péptido o la sal del péptido se suspende en este gel.

15.

20.

25. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de los péptidos son sales de aplicación terapéutica de péptidos ACTH+activos con una secuencia terminal hasta el 17 a 39 aminoácido de las corticotropinas naturales, donde, en caso dase, uno o varios de los aminoácidos 1-5, 11, 15-18 y 25-33 están sustituidos por otros aminoácidos y/o el aminoácido 1 por un ácido desamino carboxílico y/o faltan uno o varios aminoácidos 1-4 de la
- 30.



secuencia natural.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de los péptidos son sales de aplicación terapéutica de péptidos ACTH-activos con una secuencia de 18-24, preferentemente 18-19 aminoácidos del final amino de las corticotropinas, donde, en caso dado, uno o varios de los aminoácidos 1-5, 11 y 15-18 están sustituidos por otros aminoácidos.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de los péptidos son sales de aplicación terapéutica de péptidos ACTH-activos con una secuencia de 18-39 aminoácidos donde el primer aminoácido es un aminoácido con configuración D, ante todo la D-serina.

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de los péptidos son sales de aplicación terapéutica de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida.

20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de los péptidos son sales terapéuticamente aplicables de D-Ser<sup>1</sup>-Gly<sup>3</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-18</sup>-corticotropina-Lys<sup>18</sup>-amida.

25. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales de los péptidos son sales terapéuticamente aplicables de D-Ser<sup>1</sup>-Lys<sup>17,18</sup>-β<sup>1-19</sup>-corticotropina.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque la sal de ácido graso-aluminio es monoestearato de aluminio.

30. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque la sal de ácido



graso-aluminio es diesterato de aluminio.

5. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado porque el gel se prepara de 0,5 - 2% en peso de esterato de aluminio y 98 - 99,5% en volumen de aceite de cacahuete.

11.- Procedimiento para la obtención de preparados de péptidos, oleoginosos e inyectables, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 (ASD) 1975

CIBA GEIGY AG.

I. GOMEZ ACEBS Y SODET  
p. p. Firmados J. Suarez Diaz