

12
86593P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

186593

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SOLUCIONES ACUOSAS DE LACTOFLAVINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de soluciones acuosas de lactoflavina pura, o asociada a otras vitaminas.

5.

Sabido es que la solubilidad de la lactoflavina en el agua y en otros disolventes utilizados para preparaciones farmacéuticas, es muy reducida; en el agua solamente importa alrededor de 0,013. En las preparaciones terapéuticas presentadas en forma de solución, se debe tener concentraciones de 200 a 500 veces más elevadas que la cantidad de lactoflavina normalmente soluble en el agua.

10.

Se han hecho ya diversas sugerencias para aumentar la solubilidad de la lactoflavina. Así, se ha propuesto como disolvente de la lactoflavina: la nicotilamida, las sales hidrosolubles del ácido nicotínico, sales del ácido 2,4-dioxi-benzoico, sales de los éteres monoalcoilados del ácido 2,4-dioxi-benzoico, el

15.



186593

clorhidrato de acetamidina, sales alcalinometálicas de ácidos gálicos, la urea, amidas N-alcoiladas de ácidos grasos inferiores. Si los cuerpos referidos aumentan la solubilidad de la lactoflavina hasta un cierto punto, presentan en cambio el inconveniente de ser, a veces, asimismo muy tóxicos o de dar lugar a efectos secundarios indeseables, cuando son administrados por la vía bucal o parenteral.

5.

Esto se puede atribuir, sobre todo, al hecho de que se deben emplear cantidades muy elevadas de disolventes, en comparación con la cantidad de lactoflavina. En otros casos las soluciones así obtenidas, no resultan estables, pudiendo descomponerse incluso el disolvente.

10.

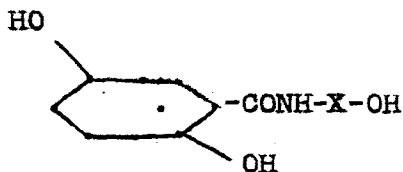
Ahora bien, se ha encontrado que las amidas del ácido gentisínico pueden utilizarse como disolventes de la lactoflavina en presencia de oxiaminas alifáticas inferiores. Estos cuerpos constituyen poderosos disolventes de la lactoflavina. Por consiguiente, hacen falta cantidades relativamente reducidas de los mismos para mantener en solución las cantidades de lactoflavina terapéuticamente necesarias. Estos nuevos disolventes se distinguen también por su reducida toxicidad y por el hecho que, administrados por la vía bucal o parenteral, dan lugar a menos efectos secundarios que los disolventes arriba señalados.

15.

20.

Las amidas del ácido gentisínico antes citadas, en presencia de oxiaminas alifáticas inferiores, que resultan particularmente apropiadas como disolventes de la lactoflavina, tienen la fórmula siguiente:

25.



30.



1 86593

en la cual X representa un radical alifático inferior bivalente, que contiene 2 - 3 átomos de carbono. Entre las combinaciones que entran en esta fórmula y que han resultado ser disolventes particularmente buenos, pueden citarse la amida N-(beta-oxietil)-gentisínica, y la amida N-(beta-oxipropil)-gentisínica.

5.

Además de su poderosa propiedad de disolventes, se distinguen estas combinaciones por el hecho de que son más estables frente a los ácidos y álcalis. Por consiguiente, se pueden obtener soluciones de lactoflavina, cuyo pH es mucho más extenso. Esto es de importancia particular ya que las carencias en vitaminas son de naturaleza compleja, pudiendo ser debidas al propio tiempo a la falta de varias vitaminas a la vez. Así, en la carencia en complejo vitamínico B, resulta muy indicado recorrer a una asociación de vitamina B₁ y de vitamina B₂. Sin embargo, es

10.

sabido que la vitamina B₁ en forma de su clorhidrato, es solamente estable en solución intensamente ácida, mientras que se descompone en solución débilmente ácida y que su actividad se pierde con un pH de 5 - 6. Tampoco resulta estable en solución neutra y alcalina. Si se administra, por lo tanto, al mismo tiempo la lactoflavina y clorhidrato de vitamina B₁, hace falta tener un pH inferior a 5, para que la estabilidad de la vitamina B₁ no sea decentada.

15.

El disolvente que se debe emplear cuando se tiene lactoflavina asociada con la vitamina B₁, por consiguiente no solamente deberá disolver la lactoflavina, sino por si mismo ser estable con un pH inferior a 5. Los nuevos disolventes satisfacen estas exigencias; ellos pueden utilizarse, asimismo, como disolventes de la lactoflavina sola con un pH más elevado, cuando la presencia de vitamina B₁ no es indispensable.

20.

25.

Así, se pueden obtener estas nuevas soluciones acuosas de la lactoflavina, si se prepara una solución acuosa de oxiamida alifá-

30.



1 86593

5. tica inferior del ácido gentisínico, a la cual se añade la lactoflavina, de preferencia en caliente. En caso deseado, se pueden agregar además otras vitaminas, por ejemplo: la vitamina B₁, la nicotilamida, el ácido pantoténico, la vitamina C, y otras. El producto final podrá ser diluido con agua hasta la concentración deseada; el pH se establecerá según la necesidad.

10. Cuando así se desee, se podrá llevar a cabo la preparación de la solución en un gas inerte, por ejemplo, el ácido carbónico o el nitrógeno, con objeto de evitar una descomposición de uno de los constituyentes. Las amidas del ácido gentisínico pueden prepararse, por consiguiente, con oxiaminas alifáticas inferiores, haciendo reaccionar un éter-sal del ácido gentisínico, por ejemplo, uno de los éteres-sales alcoilados inferiores de este ácido, tal como el metil-, ó el etil-gentisato, con otra oxiamina alifática inferior, vg., la mono-etanol-amina, ó la iso-propanol-amina.

15. Los siguientes Ejemplos servirán de explicación para la preparación de productos de acuerdo con el presente procedimiento.

EJEMPLO 1.

20. 20 g de amida N-(beta-oxietil)-gentisínica son disueltos por ligero calentamiento, en 600 cm³ de agua, a aproximadamente 50-60°C. A esta disolución se añaden 3,3 g de lactoflavina, calentando la mezcla en el refrigerante de reflujo hasta que resulte disuelta toda la lactoflavina. Seguidamente se diluye la solución con agua destilada hasta 1000 cm³.

EJEMPLO 2.

30. 38 g de amida N-(beta-oxipropil)-gentisínica son disueltos en 1000 cm³ de agua. Se adicionan 6,6 g de lactoflavina a esta solución, calentando la mezcla en el refrigerante de reflujo, hasta que toda la lactoflavina quede disuelta. Seguidamente se



186593

diluye la solución hasta 2000 cm³ con agua destilada

EJEMPLO 3.

5. 19 g de amida N-(beta-oxietil)-gentisínica son disueltos en 600 cm³ de agua, calentando ligeramente hasta aproximadamente 50 - 60°. A esta solución se añade una mezcla formada por 3,3 g de lactoflavina y 21 g de nicotilamida. Luego se calienta en el refrigerante de reflujo hasta que esté disuelta toda la lactoflavina. Entonces se enfría la solución hasta más o menos 25° C. Seguidamente se adicionan lentamente a la solución enfriada
10. 31,46 g de ascorbato de sodio y 27,5 g de vitamina C, agitando continuamente. Después se incorporan, bajo agitación, 12 g de vitamina B₁, 3,3 g de vitamina B₆ y 106,4 cm³ de una solución acuosa de pantotenato de sodio, conteniendo 47 mg de pantotenato sódico por cm³. Entonces se lleva la solución al deseado volumen
15. de 1000 cm³, mediante adición de agua destilada. Todas estas operaciones serán efectuadas, de preferencia, en una atmósfera de ácido carbónico. El pH de la solución es de 4,3.

EJEMPLO 4.

20. 32 g de amida N-(beta-oxipropil)-gentisínica son disueltos en 1000 cm³ de agua. Se añaden 6,6 g de lactoflavina y 42 g de nicotilamida. Luego la mezcla es calentada en el refrigerante de reflujo hasta que quede disuelta toda la lactoflavina. Seguidamente se enfría a 25° C. Entonces se adicionan lentamente y agitando continuamente la mezcla enfriada, 55 g. de vitamina C y 62,86 g
25. de ascorbato de sodio. Después se adicionan aún esta mezcla de 24 g de vitamina B₁, 6,6 g de vitamina B₆, 5 g de pantotenato de sodio disuelto en 185 cm³ de agua, y el agua suficiente para la obtención de un volumen total de aproximadamente 2000 cm³. Todas estas operaciones se efectúan en una atmósfera de ácido carbónico. El pH de
30. la solución es de 4,3.

186593



186593

- Igualmente se puede, en caso deseado, preparar una mezola seca de lactoflavina con oxialcoilamidas inferiores del ácido gentisínico, que se empleará según las necesidades para la preparación de soluciones acuosas de lactoflavina; en este caso, la amida debe estar en cantidad suficiente para aumentar notablemente la solubilidad de la lactoflavina en medio acuoso. Para la preparación de tales mezclas secas, pueden mezclarse los constituyentes en las relaciones arriba indicadas; entonces, puede disolverse la mezcla seca en la sola agua ó, si ha de obtenerse una preparación multivitaminada, con otras vitaminas.
- 5.
- 10.
- Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejemplos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.
- 15.

NOTA

- Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente No. 5681, depositada en los EE.UU. en 31 de Enero de 1948, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:
- 20.
1. Procedimiento para la preparación de soluciones acuosas de lactoflavina, caracterizado esencialmente por el hecho de emplear una oxialcoilamida inferior del ácido gentisínico como disolvente.
- 25.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado



18 6 5 9 3

1 8 6 5 9 3

por el hecho de que la concentración en lactoflavina de la solución es más elevada que un 0,013 por ciento.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de utilizar como disolvente la amida N-(beta-oxietil)-gentisínica.

5.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de emplear como disolvente la amida N-(beta-oxipropil)-gentisínica.

10.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la solución contiene, al lado de la lactoflavina y de una oxiamida alifática inferior del ácido gentisínico, la vitamina B₁, y que el pH de la solución es inferior a 5.

6.- Procedimiento para la preparación de soluciones acuosas de lactoflavina.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de Enero de 1949.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

JAIMÉ ISERN

p.a.

D. D.