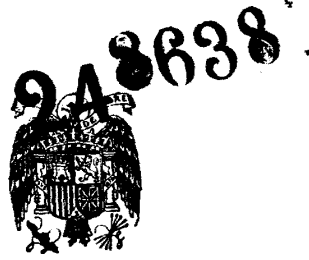


AÑO

Expediente núm.



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION=**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

S O G E S P A R S.A., entidad suiza., de nacionalidad
..... domiciliado en 12, rue Saint Pierre,
~~ciudad de~~ FRIBOURG, Suiza. núm.

por:

« Procedimiento de obtención de la α -tocoferil-quinona en su
empleo como agente hipotensor".
.....
.....



INSTRUMENTO DE INVENCIÓN
=====

Dossier S.1683
=====

248638

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de la α -tocoferil-
"quinona en su empleo como agente hipotensor".

=====

Solicitante: SOGESPAR S.A. entidad suiza, domiciliada en
12 Rue Saint Pierre, TRIBOURG, Suiza.

=====

El α -tocoferil-quinona se conoce desde hace mucho tiempo y se ha preparado particularmente por Walter Jom (Z. Physiol. Chem. 1937, 250, 11) por un procedimiento que consiste en oxidar el α -tocoferol por medio de nitrato de plata. Con independencia de su elevado coste, en razón de la gran cantidad relativa de nitrato de plata y de alcohol utilizados, este método no permite, sin embargo, obtener la α -tocoferil-quinona suficientemente pura para que se pueda prescindir de



248638

una purificación ulterior por cromatografía.

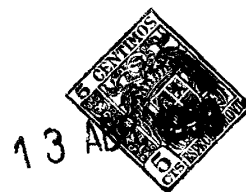
La α -tocoferil-quinona obtenida directamente por el método de JOHN no es en efecto pura mas que en un 60 u 70 %.

5. Se ha descubierto que esta falta de pureza era debida a:

10. (1) que el nitrato de plata se utilizaba en cantidad demasiado grande en razón de 3,2 kg. por 1 kg. de α -tocoferol, de tal modo que la α -tocoferil-quinona se oxidaba a medida de su formación;
15. (2) la cantidad de alcohol utilizada era muy importante, del orden de 50 litros por 1 kg. de α -tocoferol, de tal modo que el producto en formación se dispersaba en gran medida estando por ello sujeto a oxidación;
20. (3) el final de la reacción se controlaba de modo muy impreciso, por la simple aparición del color rojo; la reacción era pues casi siempre demasiado intensa, lo cual era tambien una causa de oxidación del producto.

25. La presente invención tiene por objeto remediar todos estos inconvenientes, a fin de que pueda tener lugar la obtención, en condiciones particularmente económicas, de α -tocoferil-quinona prácticamente pura.

Así, pues, el presente invento tiene por objeto un procedimiento de fabricación de α -tocoferil-quinona por oxidación de α -tocoferol por medio de nitrato de



plata en medio alcohólico.

5. Este procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar una parte en peso de α -tocoferol disuelto en todo lo más 5 partes en peso de alcohol a 95° con todo lo más 0,5 parte en peso de nitrato de plata, controlándose al final de la reacción por medio de una solución de percloruro de hierro en presencia de ferrocianuro de potasio.

10. Así, se puede obtener α -tocoferil-quinona cuya pureza es de por lo menos 95% según sus constantes físicas. Se puede, pues, obtener en estas condiciones excelentes rendimientos y un producto directamente utilizable sin purificación ulterior, lo cual hace descender considerablemente su costo, con independencia del hecho de que el nitrato de plata se utiliza en cantidad aproximadamente equimolecular por la oxidación del α -tocoferol y del alcohol empleado en cantidad mucho menor que en los métodos conocidos.

20. La ejecución del procedimiento que constituye el objeto de la presente invención, se puede efectuar por ejemplo del modo siguiente:

25. en un recipiente se disuelve 1 kg. de α -tocoferol en 5 kg. de alcohol a 95°. Con ayuda de un baño-maria y a una agitación constante esta solución se pone a la temperatura de 50° C. Se añade entonces, con agitación, 0,5 kg. de nitrato de plata finamente triturado. Se continúa la reacción, con agitación calculando el poder reductor de la solución hasta su desaparición, con ayuda de una solución de percloruro de hierro en



presencia de ferrocianuro de potasio. Cuando el poder reductor de la solución ha desaparecido, se filtra la solución; el residuo (plata + nitrato de plata) se lava con alcohol uniéndose el filtrado a la solución madre. Se diluye después con agua y se obtiene una capa aceitosa que se lava cuidadosamente con agua hasta que desaparece el ion Ag^+ .

5. El aceite así obtenido se desprende de sus vestigios de agua en un secador de vacío.

10. Se ha descubierto por otra parte que, la α -tocoferil-quinona presenta propiedades hipotensoras pronunciadas, que no se han revelado hasta ahora. Estudios farmacodinámicos y clínicos han demostrado que se trata de un producto hipotensor potente, de acción prolongada, y muy tolerable, susceptible de administrarse en forma de cura, que no produce hábito y que parece ejercer sus efectos sobre la presión arterial por acción sobre las glándulas supra-renales y sin duda también por acción eutrópica sobre las paredes vasculares. 15. 20. La α -tocoferil-quinona se administra por vía bucal a dosis que varían de 150 mg. a 500 mg. por día.

La hipotensión se presenta por lo general diez días después del principio del tratamiento, y se mantiene de 1 a 3 semanas después de terminado el mismo. 25.

Una serie de observaciones clínicas se expresan a continuación. a título de ejemplo, de la aplicación de la α -tocoferil-quinona al tratamiento de la hiperten-



si3n arterial.

CASO 1 -

338

Nombre 68 a3os.

5,

- Hipertensi3n arterial esencial a 19-11.

Obesa.

- arterio-esclerosis.
- 300 mg. por dia (3 x 50 mg. por dia)
- Despu3s de una semana T.A. 13-9

10.

- Interrupci3n del tratamiento durante 20 dias; al cabo de 15 dias T.A. 20-12.

15.

- Continuaci3n del tratamiento: baja progresiva 15-9, que se mantiene despu3s de interrupci3n del tratamiento
- 3 meses despu3s T.A. 15-9.

CASO 2 -

Nombre C. 70 a3os.

20.

- Hipertensi3n esencial 19-10
- Tal3tico
- Al principio del tratamiento T.A. 19-10.
- 150 mg. por dia durante 10 dias descenso a 16-9.

25.

- Interrupci3n del tratamiento elevaci3n a 18-10.
- Continuaci3n del tratamiento en raz3n de 300 mg. por dia.
- Descenso en una semana a 13-5. despu3s
- Reducci3n progresiva a 150 mg.



a 50 mg. por dia, la T.A. queda
en 13-8

Caso 3 -

18638

Hombre G . 83 años.

- 5. - Hipertensión a 19-18 arterio-esclerosis
- Coronario-Diabético.
- 300 mg. por dia.
- El 8º dia del tratamiento T.A. 14-9
- 12 dias después, interrupción del
tratamiento T.A. 15-9.

10. h o t a

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,

- 15. en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo
lo que constituye la esencia del referido invento y por
lo que se solicita patente de invención, por 20 años
en España: "Procedimiento de obtención de la α -tocoferil-
quinona en su empleo como agente hipotensor"; caracte-
rízandose por lo siguiente:

- 2. 1º.- Procedimiento de obtención de la α -tocoferil-
quinona en su empleo como agente hipotensor, por
oxidación del α -tocoferol por medio de nitrato de
plata en medio alcohólico, caracterizándose porque se
20. hace reaccionar una parte en peso del α -tocoferil
disuelto en todo lo más 5 partes en peso de alcohol
a 95º con todo lo más 0,5 parte en peso de nitrato de
plata, controlándose el final de la reacción por medio
de una solución de percloruro de hierro en presencia



13 A

de ferrocianuro de potasio.

248638

5, 2º.- Procedimiento de obtención de la -tocoferil-quinona en su empleo como agente hipotensor; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 ABR. 1959

BOGIMPA S.A.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI