

269439

PATENTE DE INVENCION

V/Dossier N° 457



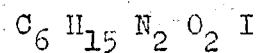
Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de preparación de ioduro de lisina "

Solicitante: A.E.C. SOCIETE DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE,
entidad francesa, residente en
COMBENNY (Allier), Francia.

Este invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de un nuevo compuesto: el ioduro de lisina, de fórmula condensada

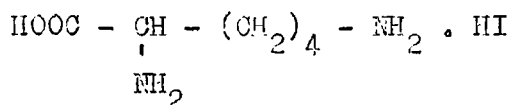


5. y de fórmula desarrollada

269439



-2-



5. Este compuesto ha demostrado tener interesantes propiedades terapéuticas; actúa sobre el metabolismo hormonal, presentando en especial propiedades adelgazadoras, acompañadas de una mejora de tono.

Su peso molecular es de 274,1; su contenido de nitrógeno total, de 10,2, y su contenido de iodo de 46,5%, a pesar de que su composición corresponde a

10.	Lisina	53,3%
	Acido iodhídrico	46,7%

15. El ioduro de lisina tiene las propiedades físicas siguientes: Polvo cristalino blanco; muy soluble en agua; a 20°C, una parte se disuelve en 2 partes; a 100°C, una parte se disuelve en una parte; muy poco soluble en el etanol de 95°; una parte no se disuelve en 300 partes a la temperatura de 20°C; proyectado sobre el bloque Maquenne, se funde, descomponiéndose, entre 327 y 329°C; el pH de la solución acuosa al 10% es de 7.

20. El procedimiento de preparación del ioduro de lisina, de acuerdo con este invento, se caracteriza por consistir en hacer reaccionar ácido iodhídrico sobre lisina.

25. La reacción se realiza ventajosamente en solución acuosa, cerca de la temperatura ambiente; los reactivos se utilizan con proporciones prácticamente equimoleculares.



Terminada la reacción, se añade al medio de la misma un disolvente orgánico miscible con el agua, en el que el ioduro de lisina sea poco soluble, con objeto de facilitar su precipitación.

5. El etanol es un disolvente especialmente adecuado para este uso.

A continuación figura un ejemplo de aplicación práctica del procedimiento de preparación del ioduro de lisina.

10. En un matraz Erlenmeyer, de vidrio, de 1000 ml, con tapón esmerilado, pesar 146,2 g de solución de lisina base al 50%. Enfriar en hielo en fusión hasta que la temperatura de la solución sea inferior a +8°C. Pesar, por otra parte, en un recipiente de vidrio con tapón esmerilado, 95,5 g de solución de ácido iodhídrico al 67%. Verter poco a poco esta solución en la de lisina base, agitando y enfriando entre cada efusión.

15. Terminada esta operación, agitar, siempre en hielo en fusión, el Erlenmeyer de 1.000 ml, hasta el principio de la cristalización. Añadir, en este momento 500 ml de etanol de 95°. Agitar perfectamente. Dejar enfriar una hora en el hielo en fusión. Dejar en reposo durante 24 horas en la oscuridad, en vaso cerrado, a la temperatura de 20°C. Filtrar, lavar con 150 ml de alcohol de 95°. Secar en vacío a 40°C. El rendimiento obtenido es de 115-118 g (84,7%).

20. Los caracteres de identidad se determinan en una solución al 10% de ioduro de lisina, en la que se realizan las operaciones siguientes:
- 30.



- (a) A 2 ml de esta solución, añadir 20 gotas de una solución de nitrato de plata al 5% (R).

Se produce un precipitado blanco amarillento insoluble en el ácido nítrico.

5. (b) Retirar 2 ml de esta solución y añadir 20 gotas de una solución de percloruro de hierro (R).

Se produce inmediatamente un precipitado marrón que alcanza a toda la masa. Por adición de 10 ml de cloroformo, el iodo alcanza a toda la capa clorofórmica que se colorea en violeta muy oscuro.

10. (c) A 2 ml de esta solución, añadir 10 gotas de solución de hipoclorito de sodio (R).

Se produce inmediatamente un precipitado marrón de iodo, en el seno de toda la masa. Por adición de 10 ml de cloroformo, todo el iodo se disuelve, coloreando este disolvente en violeta muy oscuro.

15. (d) A 2 ml de esta solución, añadir 10 gotas de solución acuosa de ninhidrina. Introducir en el baño maría. Se produce, en pocos segundos, una coloración violeta.

20. (e) A 2 ml de esta solución, añadir 2 ml de ácido clorhídrico diluido y 2 ml de ácido fosfotúngstico (R) al 10%.

25. Se produce un abundante precipitado blanco muy denso.

Las determinaciones cuantitativas siguientes pueden llevarse a cabo en el ioduro de lisina, con objeto de comprobar su pureza:

30.

19439



5. (a) Titulación del nitrógeno total, por el método que figura en el Codex, pág. 1068.
- (b) Titulación del nitrógeno aminado, por el método potenciométrico descrito por M. Vigneron en su comunicación a la Academia de Farmacia, el 3 de febrero de 1960 (Ann. Pharm. Franc. 1960 en prensa).

10. El ioduro de lisina reacciona con el ácido perclórico $H/10$, en medio acético anhidro, como un compuesto que contenga 2 átomos de nitrógeno básico. Un ml de ClO_4H $H/10$ corresponde a 0,0137 g de ioduro de lisina.

15. (c) Titulación del iodo combinado, por el método corrientemente descrito en el Codex, mediante NO_3Ag $N/10$, en presencia de cromato de potasio utilizado como indicador.

El estudio farmacológico del ioduro de lisina, pone en evidencia los resultados siguientes:

20. A - Toxicidad:

Por vía venosa, se ha demostrado que la dosis letal mínima en el ratón, es de 1,5 g/kg.

Por vía oral, se ha comprobado que la dosis letal es de 4 g/kg.

25. B - Efectos fisiológicos:

(a) Este producto, en el perro, no modifica la presión arterial, la vaso-motricidad renal, ni la respiración.

30. (b) Por el contrario, se ha demostrado que a la dosis de 0,4 g/kg el ioduro de lisina provoca un



adelgazamiento de la rata blanca, que se indica en la Tabla siguiente:

<u>Semanas</u>	<u>Lote nº1</u> 0,4 mg/kg	<u>Lote nº2</u> 1 mg/kg	<u>Lote nº3</u> Testigos
5. 1	2,7	2,3	3,4
2	5,3	7,2	6,9
3	8,4	9,5	10,4
4	10,3	12,4	13
5	12,1	14,5	16
10. 6	11,3	16,9	18
7	12,4	19	20,4

15. Las indicaciones terapéuticas del ioduro de lisina, se desprenden de los efectos fisiológicos antes indicados. El ioduro de lisina se utiliza por sus repercusiones sobre el metabolismo hormonal, que se traducen, especialmente, por sus propiedades adelgazadoras acompañadas por una mejora de tono.

20. Se ha comprobado, en el hombre y sobre todo en la mujer, que en unos 15 días, a la dosis de 0,02 g/día, producía un adelgazamiento mínimo de 1 a 3 kg. sin ninguna alteración ni perturbación de órgano alguno; en especial, no existe inconveniente alguno para el equilibrio hormonal.

25. En estas indicaciones, se administra ventajosamente en forma de comprimidos cuya composición, por ejemplo, es la siguiente:

30.	Ioduro de lisina	0,020 g
	Almidón de trigo	0,055 g
	Fécula	0,025 g
	Estearato de magnesia	0,0001 g

26 94 39

-7-

26 94 39



para un comprimido terminado de 0,10 g.

El ioduro de lisina puede absorberse a dosis correspondientes a la ingestión de un comprimido diario.

5. Puede utilizarse también en forma de solución inyectable, dispuesta en ampollas, y en forma de supositorios, en cada caso con los vehículos o excipientes adecuados para estas formulaciones.

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 en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Francia con fecha 29 de julio de 1.960 nº 834.516 acogiéndose, por lo tanto, a los

15.

beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y 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 PREPARACION DE IODURO DE LISINA"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

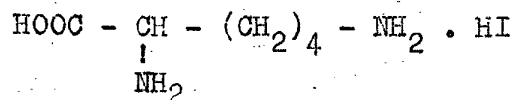
25.

1ª - Procedimiento de preparación de ioduro de lisina, caracterizado por ajustarse a la fórmula

26 94 39

26 94 39

-8-



y por consistir en hacer reaccionar ácido iodhídrico sobre lisina.

5. 2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en solución acuosa, cerca de la temperatura ambiente, y los reactivos se encuentran prácticamente en proporciones equimoleculares.

10. 3ª - Procedimiento, según reivindicación 2ª, caracterizado porque terminada la reacción, se añade al medio de la misma un disolvente orgánico miscible con el agua, en el que el ioduro de lisina es poco soluble, con objeto de facilitar su precipitación.

15. 4ª - Procedimiento, según reivindicación 3ª, caracterizado porque el disolvente citado es el etanol.

20. 5ª - Procedimiento de preparación de ioduro de lisina, tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

A.E.C. SOCIÉTÉ DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE,

J GOMEZ ACEDO 140987