

276738

276738



PATENTE DE INTRODUCCION

Por 10 Años

Para todo el Territorio Español, por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL  
ASPARTATO DE ARGININA"

A favor de la Entidad española:

RONCALES Y CIA., S.R.C.-LABORATORIOS CASEN-

Residente en ZARAGOZA.-Calle Tenor Fleta nº 5.-

---

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

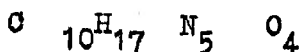
La presente memoria, se refiere, como su enunciado indica, a un procedimiento para la obtención de un producto químico nuevo, el Aspartato de Arginina, de acción nutritiva y antitóxica, que puede ser administrado por

276738

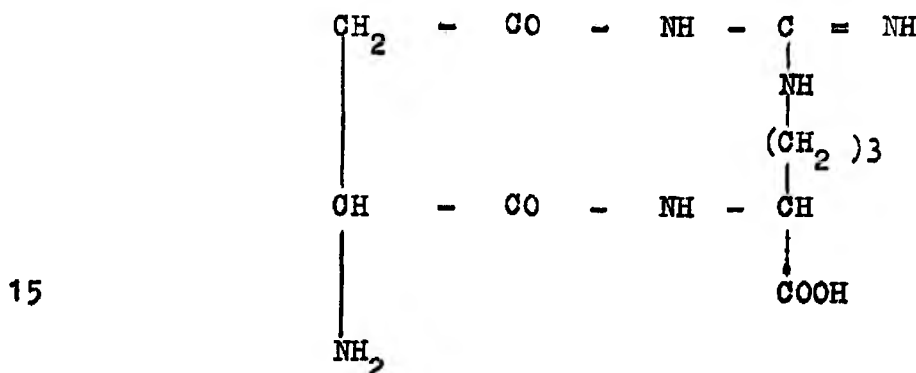


las vías oral, parenteral y otras.

Dicho producto químico, es un cuerpo nuevo, químicamente definido, que responde a la fórmula empírica:



10 y cuya fórmula desarrollada es:



15

Su peso molecular es: 271, 3

Su contenido de nitrógeno total es: 25, 8 %

Su composición es la siguiente:

- 20
- Acido aspártico. . . . . 36, 6 %
  - Arginina. . . . . 63, 4 %

Este nuevo cuerpo, presenta las siguientes propiedades físicas:

- 25
- Polvo cristalino blanco en agujas muy finas, activas a la luz polarizada.
  - No higroscópico.
  - Solubilidad:
  - En alcohol de 95° : 1 g. es soluble en 4.623 g. de alcohol de 95° a la temperatura de 25° C.
  - 30 - En acetona: 1 g. es soluble en 3.753 g. de acetona a la temperatura de 25° C.
  - En éter sulfúrico: insoluble.
  - En benceno: 1 g. es soluble en 9.663 g de benceno a la temperatura de 25° C.
  - 35 - En agua destilada: 1 g. es soluble en 0,821 g. de

270738



agua a la temperatura de 25° C.

- Índice de refracción:

- A 25° C. la solución acuosa al 10% tiene un índice igual a 1,351,5.

40

- Punto de fusión:

- Se descompone sin fundirse hacia los 222° C.

- Conductividad a 20° C.

- Sobre solución acuosa en el agua destilada al 1%,  
743 ohm/cm<sup>2</sup>.

45

- Sobre solución acuosa en agua destilada al 10% 139  
ohm/cm<sup>2</sup>.

- pH de la solución acuosa:

- La solución acuosa, lo mismo al 1% que al 10% presenta un pH de 6,1.

50

- Agua de cristalización:

Este producto no contiene agua de cristalización.

Ensayos cualitativos:

Estos ensayos se realizan con una solución acuosa al 10%, que designamos A.

55

a) Reacción a la ninhidrina:

A 2 ml de la solución A, añadir 10 gotas de solución a-alcohólica de ninhidrina al 1%. Llevar al baño-maría. Se produce una intensa coloración violeta.

b) Reacción al ácido pícrico:

60

A 2 ml de la solución A, añadir un volumen igual de solución acuosa saturada de ácido pícrico. Esperar varias horas. Se forma una masa sedosa de largos cristales enmarañados, oabelludos, solubles al calor, que vuelve a precipitar en frío con el tiempo.



276738

65

c) Reacción al ácido fosfotúngstico:

A 2 ml de la solución A, añadir 2 ml de 3lh diluido (R) y 2 ml de reactivo fosfotúngstico. Se forma un precipitado blanco, denso, abundante.

d) Microcristales:

70

Hacer en caliente a unos 70°, una solución saturada con 2 g de Aspartato de Arginina para 1 ml de agua. Se deja enfriar en el frigorífico. En cuanto aparece un enturbiamiento, examinar al microscopio. Con un débil aumento se observan agujas cristalinas muy finas, activas a la luz polarizada. El aumento basta con X 80.

75

En caso de no haber cristalizado en el frigorífico, añadir 5 ml de alcohol de 95°, agitar largo tiempo, volverlo a colocar en el frigorífico durante 1 hora. Se iniciará la cristalización.

80

El producto no debe contener pequeñas tabletas romboideas truncadas (ácido aspártico).

Para la obtención de este producto, se sigue un procedimiento, constituido por una serie de operaciones sucesivas, que a continuación se describen.

85

Se coloca en un bocal alto de forma, arginina hidratada en cantidad de 42,040 g. y se le añaden 63 ml de agua.

Se calienta posteriormente al baño-maría a 60° C. y se pone en marcha el agitador mecánico hasta lograr la total disolución.

90

Posteriormente, en fracciones sucesivas, se añaden 26,62 g. de ácido aspártico y se continúa la agitación hasta la total disolución, y unavez terminada ésta, se



276738

continúa la agitación durante 60 minutos más.

95 Se deja enfriar a la temperatura ordinaria, hasta que se obtiene un líquido muy siruposo.

Se añade a continuación un germen cristalino de Aspartato de Arginina y se agita vigorosamente, dejándolo posteriormente durante 12 horas para que cristalice.

100 Después se añade progresivamente, por fracciones 125 ml de alcohol de 95%, agitando durante mucho tiempo, después de cada adición, y se deja reposar durante 48 horas.

105 Por último, se enjuga por aspiración y se lava por fracciones con 60 ml de alcohol de 95%, para posteriormente, secar al vacío a 40° C., hasta obtener peso constante.

110 Al objeto de conseguir una purificación del Aspartato de Arginina, se disuelve éste en el mínimo de agua a 75° C. (disolución lenta), eliminando por centrifugación el floculado coloidal insoluble.

El líquido acuoso que sobrenada se trata en las mismas condiciones previamente descritas para la obtención:

- 115 -- Cristalización en frío.
- Adición de alcohol.
- Desmenuzamiento.
- Enjugado.
- Desecación al vacío.

120 El rendimiento que se obtiene, bruto de producto seco es de un 86 %, mientras que el teórico, teniendo en cuenta la eliminación de impurezas, la presencia de dos moléculas de agua en la arginina y las pérdidas por la purificación es de 97, 7 % .



Ensayos cuantitativos:

276738

125

1<sup>a</sup>) Ensayo de titulación por el formol: Método de Ronchese.

Esta dosificación se realiza con el Titromatic QUERE.

El porcentaje encontrado de nitrógeno aminado es 5,19%.

130

Luego, un nitrógeno aminado está contenido en un peso de Aspartato de Arginina igual a 269 g, valor que, por los errores de cercanas experiencias, confirma el peso molecular propuesto de 271,3.

135

Luego, de los 3 nitrógenos aminados del ácido aspártico y de la arginina, dos han entrado en combinación.

2<sup>a</sup>) Dosificación del nitrógeno total:

a) Por el método del CODEX:

140

La tasa de nitrógeno total encontrada es por lo menos igual a 22,13 %.

b) Por el micrométodo de DUMAS:

De 22,6 a 22,9 %.

3<sup>a</sup>) Dosificación del nitrógeno aminado por el método potenciométrico de VIGNERON:

145

Técnica por el ácido perclórico en medio acético anhidro (Annales Pharmaceutiques Françaises, Tomo XVIII N<sup>o</sup> 6, Junio 1961, página 404).

La reacción se realiza con el Titromatic QUERE y comprobada, previamente, en los ácidos aminados generadores.

150

La proporción de nitrógeno aminado del Aspartato de Arginina es igual a: 13,84 %.



23 276 738

155

Este producto, no presenta toxicidad alguna aguda, tanto por vía oral como subcutánea, hasta unas dosis de 3 g por Kg de peso, y 4 g por Kg. de peso, respectivamente, administrado en 24 horas en la rata blanca, raza Whister.

160

Este nuevo producto, interviene en la ureogénesis, permitiendo la eliminación de los residuos  $NH_3$ ; en el metabolismo de los nucleoproteidos por el agrupamiento guanídico que encierra; favorece el anabolismo proteico por intermedio del sistema arginásico que permite reconstituir, y gracias a estas diversas acciones el Aspartato de Arginina puede utilizarse en terapéutica en:

165

- Insuficiencia funcional hepática.
- Estados hiperamonihémicos.
- Astenia psíquica y física.
- Y los estados de involución de la actividad y de la senilidad.

170

Descritas suficientemente la naturaleza y alcance de esta Patente, cualquier variación en detalle que no suponga una alteración fundamental del procedimiento que se describe, podrá ser efectuada sin modificación de la misma.

175

N O T A

La presente Patente de Introducción, recaerá sobre las características esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S  
: \* : \* : \* : \* : \* : \* : \* : \* : \* : \* : \* : \* : \* : \*

180

1ª.- Procedimiento de obtención del aspartato de arginina caracterizado por colocarse en un bocal alto de



276738

forma, 42,040 g. de arginina hidratada, a la que se añaden 63 ml de H<sub>2</sub>O, calentándose posteriormente al baño-maria a 60° C. poniendo en marcha el agitador mecánico hasta lograr la total disolución.

185

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación primera, caracterizado porque una vez disuelto, se añade en fracciones sucesivas 26,62 g de ácido aspártico continuando la agitación, incluso después de obtenida la total disolución durante 60 minutos más, dejándolo enfriar posteriormente a la temperatura ordinaria obteniéndose un líquido muy siruposo.

190

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según anteriores reivindicaciones, caracterizado por añadirse a continuación un germen cristalino de aspartato de arginina, y se agita vigorosamente dejándolo durante 12 horas para que cristalice, añadiéndole después progresivamente, por fracciones, 125 ml de alcohol de 95° agitando durante un espacio largo de tiempo después de cada adición, y dejándolo reposar después durante 48 horas.

195

200

4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según anteriores reivindicaciones, caracterizado porque después de 48 horas se enjuga por aspiración y se lava por fracciones con 60 ml de alcohol de 95° para posteriormente secar al vacío a 40° C. hasta obtener peso constante.

205

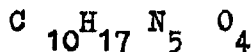
5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la purificación del producto, se disuelve en el mínimo de agua a 75° C. en disolución lenta, eliminando el flucolado coloidal insoluble por centrifugación, tratándose el líquido acuoso que



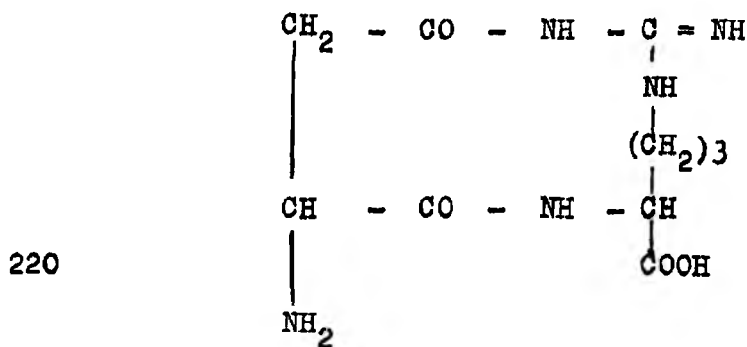
276738

210 sobrenada en las mismas condiciones que para la obten-  
ción.

6ª.- Procedimiento de obtención del aspartato de  
arginina, cuyo principio activo tiene la fórmula:



215 y cuya fórmula desarrollada es:



7ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ASPARTADO DE  
ARGININA.

225 Todo ello según queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria, que consta de nueve hojas mecanografía-  
das por una sola de sus caras, debidamente numeradas.

Madrid, 23 de Abril de 1.962.-

VICENTE OCHOA  
i.p.