



282104

2 ENE 1963

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 2 de Noviembre 1962, con el No. 282.104

en

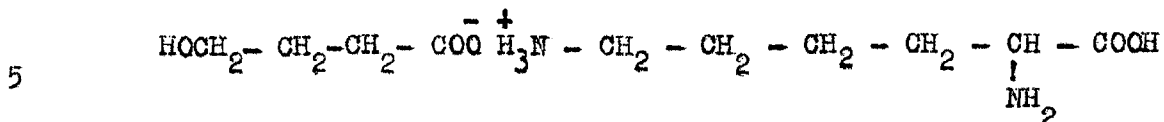
E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de: L'EQUILIBRE BIOLOGIQUE, entidad francesa, es-
tablecida en: Amilly (Loiret) Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-HIDROXIBUTIRATO DE
LISINA"

El presente invento tiene por objeto un procedi-
miento de preparación del 4-hidroxi-butirato de lisina. Es
te compuesto nuevo, químicamente definido, de fórmula



posee una acción sedante y una acción de economía protéi-
ca que pueden ser aprovechadas en terapéutica.

10 El 4-hidroxi-butirato de lisina se presenta en for-
ma de un polvo blanco-crema muy soluble en el agua, inso-

282104 2E



5 luble en el etanol en frío y ligeramente soluble en caliente, insoluble en el benceno y el eter etílico. Su punto de fusión es de unos 260° C en el bloque de Maquenne (con descomposición) y de aproximadamente 236° C en el tubo capilar con descomposición. El pH electrométrico de una solución acuosa al 5 % es de 7,85.

10 El procedimiento de preparación del 4-hidroxibutirato de lisina según el invento se caracteriza porque consiste en hacer reaccionar en medio acuoso butirolactona sobre lisina base.

15 En presencia de agua, en efecto, la butirolactona se convierte en ácido 4-hidroxibutírico que reacciona inmediatamente con la lisina para dar la sal buscada. La reacción es efectuada ventajosamente a temperatura ambiente utilizando proporciones sensiblemente equimoleculares de los reactivos.

20 Siendo el 4-hidroxibutirato de lisina muy soluble en el agua, se efectúa de preferencia la reacción en medio concentrado y enfriado y se enfría luego el medio de reacción para facilitar la cristalización del 4-hidroxibutirato de lisina.

El ejemplo siguiente ilustra el procedimiento según el invento.

25 EJEMPLO.

A 86 g de butirolactona (1 molécula) se añaden 322 g de una solución acuosa de lisina base al 45,4 % en peso/peso (1 molécula). Se mezcla, se deja reposar una noche, luego se pone en frío un día para acabar la cristalización. Se filtra en un Buchner, se lava con 100 ml de al

30

282104

2 EN



cohol a 95 % y se seca en el desecador. El rendimiento es de 47 %.

En el producto así obtenido pueden ser efectuadas las determinaciones siguientes para comprobar su pureza.

5 - Acidimetría en medio no acuoso (NH_2 en β de un grupo COOH libre).

Disolver 250 mg de producto en 40 ml de ácido acético cristalizante, valorar en presencia de violeta de metilo con una solución decinormal de ácido perclórico en el ácido acético.

10 1 ml de ácido perclórico 0,1 N = 25 mg de 4-hidroxibutirato de lisina.

- Determinación del nitrógeno aminado por valoración al formol según Sorensen.

15 Hacer un testigo mezclando 20 ml de agua destilada hervida, 10 ml de formol neutralizado y 10 gotas de fenolftaleína a 1%, añadir sosa decinormal hasta tono rojo franco, o sea, n ml.

20 Disolver 250 mg de producto en 20 ml de agua, añadir 10 gotas de fenolftaleína, a 1%, neutralizar hasta tono rosa pálido, añadir 10 ml de formol neutralizado, llevar al mismo tono rojo franco que el testigo con sosa decinormal, o sea N ml.

25 La sosa consumida para neutralizar el grupo COOH descubierto por el formol es $N - n$, correspondiendo 1 ml de sosa consumida a 25 mg de 4-hidroxibutirato de lisina.

- Determinación de la función alcohol primario.

30 La función alcohol primario del ácido 4-hidroxibutírico consume una molécula de oxígeno, o sea 4 litros de una solución oxidante nitrocrómica normal. Se practica una

282104

25



determinación de retorno partiendo de un exceso medido de solución oxidante, y el exceso es determinado por iodometría.

5 30 mg de producto son disueltos en 10 ml de agua, se añaden 10 ml de reactivo nitrocromico decinormal ($K_2Cr_2O_7$ 4,90 g, ácido nítrico q.s.p. 1000 ml). Dejar el frasco cerrado en la oscuridad durante 3 horas, añadir 50 ml de agua y 1 gramo de ioduro de potasio, valorar el yodo liberado por tiosulfato de sodio decinormal.

10 1 ml de $K_2Cr_2O_7$ = 6,25 mg de 4-hidroxitirato de lisina.

15 El estudio farmacológico del 4-hidroxitirato de lisina pone de manifiesto, además de una acción de economía protídica, una acción sedante marcada, sin acción secundaria nociva.

20 Es así, como administrado a animales de laboratorio, ya sea por vía bucal, ya sea por vía intraperitoneal, disminuye la actividad espontánea del 50 % de los animales tratados a la dosis de 150 mg/kg. A dosis menor, de 50 mg/kg aproximadamente, potencializa la acción de los anestésicos clásicos.

En estas indicaciones, es administrable en medicina humana a razón de 20 a 125 mg/kg aproximadamente de principio activo por día.

25 El principio activo puede estar formulado, con vistas a esta administración, en comprimidos, granulados, jarabe, etc. para la administración por vía bucal, en soluciones, (en agua, suero fisiológico o un soluto glucídico) para la inyección o en supositorios por la vía rectal, 30 en asociación con los vehículos usuales apropiados para

282104



estas vías de administración.

Naturalmente, el invento no está limitado a los modos de empleo descritos, que no han sido dados más que a título de ejemplo.

5

N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación del 4-hidroxibutirato de lisina, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar en medio acuoso butirolactona sobre lisina base.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción es efectuada a temperatura ambiente utilizando proporciones sensiblemente equimoleculares de los reactivos.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se efectúa la reacción en medio concentrado y se enfría luego el medio de reacción para facilitar la cristalización del 4-hidroxibutirato de lisina.

4.- Un procedimiento de preparación de 4-hidroxibutirato de lisina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

282104

2 FNE



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

Madrid,

2 FNE 1963

Alberto de Elzabara
por Poder