

2 MAR. 1962



283027

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 3 de Diciembre de 1962, con el n° 283.027

en

E S P A Ñ A

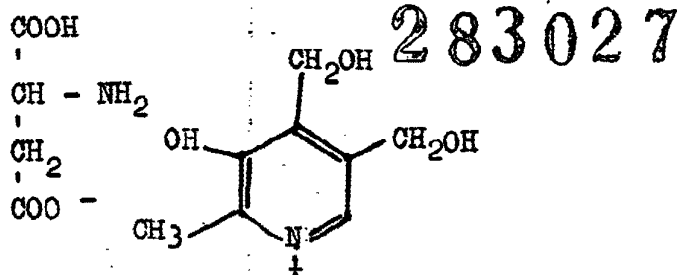
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ASPARTATO DE PIRIDOXI-
NA"

La invención tiene por objeto un procedimiento de
preparación del aspartato de piridoxina.

El aspartato de piridoxina es un compuesto nuevo,
químicamente definido, de fórmula bruta: $C_{12}H_{17}O_7N_2$ y de
fórmula desarrollada:



Por consiguiente, tiene un peso molecular de 301,27 y su contenido en nitrógeno es de 9,29%.

10 Se presenta en forma de un polvo microcristalino, de color blanco crema, soluble en agua, poco soluble en alcohol, en acetona, en éter y en benceno. El punto de fusión poco definido comienza entre 140 y 145° C. Una solución acuosa al 10% presenta un pH de 4,6 a 5.

15 El aspartato de piridoxina es utilizable en terapéutica, como desfatigante y tónico cardiaco, como aparecerá en lo que sigue.

20 El procedimiento de preparación del aspartato de piridoxina según la invención, es notable especialmente porque consiste en neutralizar la piridoxina base mediante la cantidad sensiblemente equimolecular de ácido aspártico. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente, tal como agua, de donde puede ser extraída la sal buscada, bien sea por cristalización después de la concentración, o bien por precipitación por medio de un disolvente apropiado.

25 El ejemplo siguiente ilustra la invención.

EJEMPLO

30 Se disuelven 22,7 gramos de piridoxina base en 100

283027



5
ml de agua destilada al baño maría en ebullición, se añaden después 17,41 gramos de ácido d-l-aspartico, y se agita hasta disolución. Se evapora la solución así obtenida hasta sequedad a baño maría, y se termina el secado a vacío sobre pentóxido de fósforo.

El aspartato de piridoxina así obtenido puede ser caracterizado químicamente, además de por la dosificación o contenido de nitrógeno según el método de Kjeldahl, por las reacciones de identificación siguientes:

10 1^a/ Reacción de identidad del ácido aspártico con la ninhidrina

a) Reactivos

1.- solución de ninhidrina al 0,1% en solución tampón al citrato:

15 2.- tampón al citrato : pH = 5

 ácido cítrico 21,01 g
 solución normal de sosa 200 ml
 agua destilada c. s. 1.000 ml

b) Técnica

20 Se añaden a 5 ml de una solución al 10% de aspartato de piridoxina 5 ml de solución tamponada de ninhidrina al 0,1%, y se calientan durante 5 minutos al baño maría en ebullición; se ve aparecer una coloración violeta púrpura característica del ácido aspártico.

25 2^a/ Reacción de identidad de la piridoxina con la 2-6 descloroquinonaclorimida.

a) Reactivos.

1^a - Reactivo propiamente dicho: solución de 2-6 dicloroquinona clorimida al 0,04% en isopropanol;

30 2^a - Solución tampón: pH 9,4

283027



Cloruro amónico 160 g
 amoníaco concentrado 160 ml
 agua destilada c.s. 1 litro

3º - Solución de ácido bórico al 5%

5' b) Técnica

Introducir en 2 tubos de ensayo A y B:

	A	B
Aspartato de piridoxina	aproximadamente 200 γ	aproximadamente 200 γ
agua destilada	5 ml	5 ml
Solución tampón pH 9,4	2 ml	2 ml
Solución de ácido bórico	0	1 ml
Reactivo de ninhidrina	1 ml	1 ml

En el tubo A aparece una coloración azul que vira rápidamente al verde sucio.

En el tubo B, se tiene solamente una coloración rosada.

El estudio farmacológico del aspartato de piridoxina hace resaltar las propiedades siguientes:

1º/ Toxicidad.

Por vía intraperitoneal en el ratón, la dosis letal 50 del aspartato de piridoxina se sitúa en los alrededores de 3,2 gramos por kilo.

2º/ En la zona cardiovascular del perro.

Por vía intravenosa este compuesto, a partir de la dosis de 15 mg por kilo, aumenta la diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica.

283027



Sobre la aurícula aislada del conejo se advierte un ligero aumento de la amplitud para una concentración del compuesto de 1×10^{-6}

3º/ Acción sobre la diuresis y el volumen renal.

5 En el perro, por vía intravenosa, en dosis de 10 mg/kilo, este compuesto tiene tendencia a provocar una vasodilatación renal y un ligero aumento de la diuresis.

4º/ Acción sobre la motilidad intestinal.

10 Sobre el duodeno aislado del conejo se advierte un ligero efecto de aumento de la motilidad espontánea para la concentración relativamente fuerte de 1×10^{-4}

5º/ Acción sobre la fatiga.

15 Sobre una preparación aislada del nervio-frénico-diafragma de la rata, el compuesto retrasa la aparición de la fatiga provocada por 80 estimulaciones por minuto.

Por otra parte, este compuesto retrasa el agotamiento de la rata blanca en la prueba de natación.

20 Este estudio farmacológico pone en evidencia la acción esencialmente benéfica del aspartato de piridoxina en el dominio de la fatiga, y su acción tónico cardíaca que se aprovecha ventajosamente en la terapéutica humana.

25 En estas indicaciones, este compuesto puede ser formulado con los excipientes usuales apropiados;

- en comprimidos, poción, gotas, jarabe, para la administración por boca en una dosis cotidiana de 250 a 1500 mg para el adulto.

30 - en supositorios dosificados en 100 a 750 mg para la administración por vía rectal a razón de 2 a 3 supositorios



283027

por día.

- en ampollas dosificadas con 100 a 1000 mg de principio activo en 3 a 10 ml de agua destilada o de otro vehículo administrable por vía parenteral, inyectables a razón de 2 a 4 ampollas por día.

Bien entendido que la invención no está limitada a los modos de puesta en práctica descritos, que no han sido dados más que a título de ejemplos.

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en Francia el 4 de Diciembre de 1961, bajo el número 880.886 y el 28 de Febrero de 1962, bajo el número 889.530, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación del aspartato de piridoxina, caracterizado porque consiste en neutralizar la piridoxina base por la cantidad sensiblemente equimolecular de ácido aspártico.

2.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en el seno de un disolvente, tal como agua, de donde es extraído el aspartato de piridoxina, ya sea por cristalización después de la concentración, ya por precipitación por medio de otro disolvente apropiado.

283027



3.- Un procedimiento de preparación del aspartato de piridoxina.

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

5 : Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 2 MAR. 1963

P. A.

Asesor de Empresas
Por Poder