

315288



PATENTE DE INTRODUCCION

HB/SB-5813/13 (JP).

315288

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la protección del ácido ascórbico contra la oxidación".

Solicitante: LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa, residente en
58-60 Rue de la Glacière, Paris, Francia.

Ya se conoce la importancia que -
presentan el ácido ascórbico o vitamina C y la pirido-
xina, o vitamina B₆ para la terapéutica. Se emplean -
en gran extensión ya sea solos o ya sea asociados a
5. otras vitaminas, tanto en cuanto se refiere a fines -



preventivos o curativos como a fines dietéticos en la alimentación del hombre y en la de los animales de cría.

5. El empleo del ácido ascórbico presenta una dificultad procedente de su extremada propensión a la destrucción, y por tanto a la desactivación, particularmente por oxidación. Por esta razón, se ha recurrido a medios y subterfugios los más diversos para remediar este inconveniente sin haberlo podido conseguir de un modo perfecto.
- 10.

15. Se ha comprobado en efecto que, en cierto número de medicamentos, la proporción de ácido ascórbico es susceptible de disminuir progresivamente con el tiempo. Este hecho se ha observado particularmente en las preparaciones polivitaminadas (comprimidos, píldoras, cápsulas): el ácido ascórbico desaparecía por oxidación, particularmente cuando está en contacto con el aire húmedo, desempeñando el agua un papel agravante en los fenómenos de oxidación.

20. El descenso del poder vitamínico C de un medicamento puede pues resultar no tan solo de una larga conservación del medicamento en cuestión sino de su preparación misma, cuando el ácido no ha sido protegido de un modo apropiado.

25. El presente invento ha sido concebido particularmente para evitar este inconveniente; también lo ha sido al objeto de procurar un nuevo producto polivitaminado en el que la acción de otra vitamina se combina a la del ácido ascórbico y que encierra las dos vitaminas en una proporción correspondien
- 30.

315288



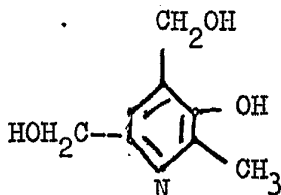
te a dosificaciones favorables para una o para otra - desde el punto de vista terapéutico teniendo en cuenta sus posologías respectivas; otro objeto, ha sido - procurar un producto polivitaminado soluble en agua -

5. y que dé soluciones acuosas menos ácidas que las soluciones de igual concentración que contengan ácido ascórbico solo, a la vez que preservan este ácido contra la oxidación que, considerado sólo, está particularmente sujeto a sufrir en tales condiciones.

10. La invención se refiere en primer lugar a la preparación de un complejo equimolécula - del ácido ascórbico y de la piridoxina o vitamina B₆.

La piridoxina es la 2-metil-3-hidroxi-4,5-dimetilol piridina que responde a la fórmula

15.



Debe suponerse que, en el complejo equimolecular, existe una unión entre uno de los - grupos enólicos del ácido ascórbico y el átomo de nitrógeno del núcleo piridínico y también puede ser, -

20. una unión entre el otro grupo enólico y una parte, hasta ahora indeterminada, de la molécula de piridoxina.

El nuevo complejo se presenta en forma de un compuesto que tiene un color amarillo debido a un efecto batocrómico; es muy higroscópico, lo

25. cual ha hecho imposible la determinación de su punto -

315288



de fusión y lo que le hace perder rápidamente su aspecto cristalino y le hace tomar una consistencia gelatinosa, es soluble en agua, en metanol, en etanol y en isopropanol e insoluble en él éter etílico y en el éter de petróleo.

- 5.
- Ha de hacerse observar particularmente que la parte ascórbica del complejo adquiere una estabilidad química muy superior a la del ácido ascórbico libre colocado en las mismas condiciones; esta estabilidad química permite una larga conservación del complejo sin pérdida de la actividad vitamínica. A este respecto, se sabe que en las soluciones acuosas de ácido ascórbico, que son muy ácidas (pH alrededor 2,6 para una disolución al 4,9%), el ácido ascórbico se oxida rápidamente bajo la influencia del aire. En contrapartida, la disolución acuosa que contiene 4,9% de ácido ascórbico en forma de complejo ácido ascórbico-piridoxina presenta un pH más elevado (4,55) y ensayos repetidos han demostrado que la parte ascórbica era muy resistente a la oxidación.
- 10.
- 15.
- 20.

Es también interesante observar que el ácido ascórbico asegura la protección de la piridoxina contra la acción de la luz a la que la piridoxina es muy sensible en medio alcalino o neutro.

- 25:
- Otra ventaja del complejo es la de que las proporciones de ácido ascórbico (51,01%) y de piridoxina (48,99%) se adaptan particularmente bien al empleo en terapéutica, teniendo en cuenta sus posologías respectivas.

30. El presente invento comprende un pro

315288



cedimiento de preparación del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina, procedimiento que puede considerarse también como un procedimiento de estabilización de este ácido y de sus soluciones acuosas.

5. Una particularidad de este procedimiento es que en caliente se forma una solución de ácido ascórbico y de piridoxina en proporción equimolecular en uno de sus disolventes mútuos, de preferencia un disolvente con punto de ebullición inferior al del agua, en particular el etanol, se deja que se vaya efectuando la reacción y se retira el disolvente de la mezcla reac cional.

15. Es suficiente poner el disolvente a la temperatura a la que se efectúa la disolución de los reactivos para las concentraciones utilizadas, después de lo cual ya no es necesario mantener esta temperatura; en el caso del etanol, la temperatura es del orden de 60 a 70°C.

20. Las condiciones de formación del complejo según este procedimiento se hallan excluidas en las preparaciones polivitaminadas conocidas en las que la vitamina B₆ se halla junto a la vitamina C, porque la piridoxina figura en ella en estado de clorhi drato, y por lo tanto, el ácido ascórbico no puede des plazar al ácido clorhídrico.

30. El invento abarca igualmente un procedimiento de preparación, de una solución acuosa del complejo, procedimiento según el cual se disuelve en una solución acuosa concentrada de ácido ascórbico la cantidad equimolecular de piridoxina base, de modo -

315288



que se obtenga una solución acuosa concentrada de complejo que puede después diluirse, si se desea.

Las indicaciones terapéuticas del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina administrado obligatoriamente, en razón de su poder higroscópico, en forma de soluciones para uso oral o inyectables, con exclusión de formas farmacéuticas sólidas, son particularmente las siguientes:

- 5. a) Afecciones degenerativas cardiovasculares, particularmente: ateroma, arterioesclerosis;
- 10. b) Astenias;
- c) Agotamiento muscular de los deportivos; fatiga muscular, fatiga cardíaca;
- 15. d) Afecciones neurológicas: temblores, neuritis, polineuritis, epilepsia;
- e) "Enfermedad de los rayos";
- f) Vómitos del embarazo;
- g) Afecciones dermatológicas y es-
- 20. tomatológicas.

Se sobrentiende que la presente invención no se relaciona con los cuerpos descritos cuando éstos se utilizan en terapéutica.

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento que constituye el objeto del presente invento.

EJEMPLO 1 :

Se disuelve 1,9 g (0,0112) mol de piridoxina y 2 g (0,0112 mol) de ácido ascórbico en 100 mol de etanol puesto a 60°C alrededor. Se deja la solu

315288

- 7 -



ción alcohólica durante una noche a la temperatura ambiente, se retira el alcohol al baño de María y se seca el residuo aceitoso en vacío sobre anhídrido fosfórico.

5. Se recoge así el complejo requerido en forma de un compuesto cristalino amarillo, extremadamente higroscópico.

EJEMPLO 2:

10. A una suspensión acuosa de 9,8 g de piridoxina en 20 ml. de agua, se añaden 10,2 g de ácido ascórbico disuelto en 35 ml de agua. Se añade la cantidad necesaria de agua destilada para poner la solución así obtenida del complejo a 100 ml.

15. Esta solución a 20% del complejo puede ser, según las necesidades de diferentes empleos terapéuticos, diluida a voluntad, particularmente a 10% o a 5% del complejo.

N O T A

20. 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PROTECCION DEL ACIDO ASCORBICO CONTRA LA OXIDACION"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1ª.- Procedimiento para la protección del ácido ascórbico contra la oxidación, mediante



la preparación de un complejo que contiene ácido ascórbico, y piridoxina en cantidad equimolecular, caracterizado porque se forma en caliente, una solución de ácido ascórbico y de piridoxina en proporción equimolecular -

5. en uno de sus disolventes mútuos, de preferencia un disolvente con punto de ebullición inferior al del agua, en particular el etanol, se deja que se efectúe la reacción y se retira el disolvente de la mezcla reaccional.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque según una variante se disuelve una cantidad suficiente de piridoxina base en una solución acuosa concentrada de ácido ascórbico, pudiendo diluirse la solución concentrada de complejo obtenida, si así se desea.

15. 3ª.- Procedimiento para la protección del ácido ascórbico contra la oxidación, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

20.

Madrid, 13 JUL, 1965

LES LABORATOIRES DAUSSE,

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
S. P.