

315330



PATENTE DE INVENCION

=====  
HB-5571/46  
=====

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"PROCEDIMIENTO PARA LA MONOHIDRATACION DEL  
COMPLEJO EQUIMOLECULAR FORMADO POR ACIDO  
ASCORBICO Y PIRIDOXINA".

*Solicitante:* LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa,  
residente en : 58-60 rue de la Glacière,  
PARIS, Francia.

El complejo equimolecular de ácido ascórbico (vitamina C) y de piridoxina base (vitamina B<sub>6</sub>), empleado en terapéutica, se presenta en forma de un compuesto de color amarillo que contiene 51,01 % de ácido ascórbico y 48,99 % de piridoxina base.

5.



- Pero a causa de su elevada higroscopicidad, en cuanto se expone al aire a la temperatura ordinaria, adopta una consistencia siruposa, que limita su presentación a las formas farmacéuticas líquidas especialmente la de ampollas de aplicación oral o inyectables en general consideradas como de un empleo más incómodo que los comprimidos, cápsulas, sellos, etc.
- 5.
- Además, la conservación de este complejo
10. precisa precauciones especiales en cuyo defecto aumenta de peso por fijación de la humedad del aire y pelagra, con el tiempo, de alterarse a causa de la oxidación del ácido ascórbico contenido en la molécula.
15. A este inconveniente se debe el que sea indispensable presentar la solución de aplicación oral del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base en forma de ampollas cerradas a la lámpara que contienen, cada una, la unidad de
20. toma, y no en forma de frasco que contenga un gran número de tomas y en los que el soluto no se encontraría al abrigo del oxígeno del aire.
- Las propiedades higroscópicas del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina
25. base complican además la preparación de solutos exactamente titulados en complejo puro y para este efecto, es necesario realizar las manipulaciones en locales especiales en los que la humedad de la atmósfera sea lo más reducida posible.
30. Se ha comprobado desde luego, que el com-



- plejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base, puede fijar, en determinadas condiciones, una molécula de agua para dar un monohidrato que, de modo imprevisto se presenta, a la temperatura
5. ordinaria, en forma de un compuesto cristalizado no higroscópico y que se presta, por lo tanto, fácilmente a la presentación del medicamento en formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos, sellos, cápsulas, "gélules, glutubes", etc.
10. Estas formas farmacéuticas sólidas, de un empleo más sencillo que la forma de ampollas para uso oral, son en general mucho mejor aceptadas por los enfermos.
15. Además, la estabilidad y, por consiguiente, la conservación del monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base, son excelentes, sin que sea necesario adoptar precauciones especiales.
20. Por ser no-higroscópico, no cambia sensiblemente de peso en función del tiempo, y su empleo es muy fácil para la preparación de medicamentos rigurosamente dosificados en cuanto a este principio activo.
25. La preparación de formas sólidas del medicamento es, pues de un coste sensiblemente menos elevado que la de las formas líquidas, únicas posibles hasta ahora.
30. Hasta ahora no se conoce ningún hidrato, ni del ácido ascórbico ni de la piridoxina; si se considera además la extremada higroscopicidad del



5. complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base, es altamente sorprendente que pueda prepararse un hidrato cristalizado de dicho complejo, y más inesperado aún, que este hidrato resulte no-higroscópico.

10. El monohidrato del compuesto equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base, se presenta en forma de un polvo de color amarillo, muy pálido, cuyo punto de fusión instantáneo es de 84-85°C en el bloque Maquenne (por el contrario, no es posible determinar el punto de fusión del complejo equimolecular, a causa de su consistencia siruposa a la temperatura ordinaria).

15. El monohidrato es muy soluble en el agua, el metanol, la dimetil formamida, medianamente soluble en el alcohol absoluto, poco soluble en la acetona, prácticamente insoluble en el éter etílico y en el cloroformo.

20. Su peso molecular es de 363,3 y contiene 48,48% de ácido ascórbico, 46,56% de piridoxina base y 4,96% de agua de cristalización.

25. Las proporciones teóricas anteriores del ácido ascórbico y de piridoxina base, se confirman por la dosificación del ácido ascórbico (iodometría) y de la piridoxina base (espectrofotometría), cuyos resultados concordantes permiten deducir que el nuevo compuesto contiene aproximadamente 96% de complejo anhidro.

30. Además, la dosificación del nitrógeno, del carbono, del hidrógeno y del oxígeno, confirma

315330 - 5 -



la presencia de una molécula de agua de cristalización (que no puede dosificarse por el método de d'Emil Fischer, inaplicable a causa de la presencia de ácido ascórbico en la molécula).

5. El invento comprende, además, un procedimiento de preparación del nuevo compuesto, de acuerdo con el cual se hace reaccionar, a temperatura suave, el ácido ascórbico y la piridoxina base en proporciones equimoleculares, bien en el seno del agua o bien en el seno de un disolvente orgánico, en etanol por ejemplo, en presencia de una cantidad de agua por lo menos igual a la necesaria para la formación del hidrato.

10. Se hace cristalizar este último, concentrando el medio de reacción a baja temperatura y sometido a presión reducida. Los cristales se secan inmediatamente en vacío a baja temperatura. De acuerdo con determinadas variantes del procedimiento, el compuesto cristalizado se escurre y luego se lava con una pequeña cantidad de alcohol etílico absoluto y helado antes de secarse en vacío.

15. Los ejemplos siguientes se refieren a diferentes variantes de este procedimiento.

EJEMPLO 1 -

20. Por ligero caldeo al baño María, se disuelven 510,1 g. de ácido ascórbico y 489,9 g. de piridoxina en 1.000 g. de agua destilada.

25. Se filtra la solución y se la concentra a vacío de 40 mm. de mercurio, a una temperatura inferior o igual a 40°C. hasta la evaporación de
- 30.



alrededor del 80% del agua empleada. Se deja enfriar, agitando periódicamente. Cristaliza el monohidrato; los cristales se escurren y luego se can en vacío a la temperatura ambiente.

5. Se recogen 890 g. de monohidrato, o sea un rendimiento de 84,6% con respecto a la cantidad teórica (1.052 g. de monohidrato).

EJEMPLO 2 -

10. En un matraz de 2 litros, se vierten 400 g. de agua destilada que se calienta a 60°C. Se coloca el matraz al baño María y se mantiene esta temperatura mientras se introducen <sup>en</sup> pequeñas cantidades, 510,1 g. de ácido ascórbico y 489,9 g. de piridoxina base.

15. Después de la disolución, se filtra y luego se lava el matraz y el embudo con 50 cc. de agua destilada.

20. El filtrado y las aguas de lavado se mezclan en un platillo de acero inoxidable que se coloca durante 5 horas en un armario en vacío (40 mm. de mercurio aproximadamente) a la temperatura de 38-40°C.

25. El líquido convertido en masa cristalina y los cristales, se espesan en vacío (de 30 a 40 mm. de mercurio) a baja temperatura (25 a 35°C).

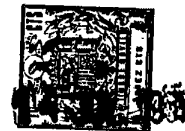
Se obtienen 1037 g. de hidrato para una cifra teórica de 1.052 g. (rendimiento 98,5%).

EJEMPLO 3 -

30. En un matraz de 1 litro, se disuelven 26,4 g. de (0,15 molécula-gramo) de ácido ascórbico

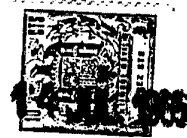
315330

- 7 -



co y 25,35 g. (0,15 molécula-gramo) de piridoxina base en 400 ml. de alcohol etílico a 95% templando muy ligeramente la solución, para facilitar la disolución.

5. Se filtra, se concentra el filtrado al baño María a 30-35°C a 20 mm. de mercurio para transformar su volumen en 50 cc. aproximadamente. Se hiela el filtrado, así concentrado, durante algunas horas.
10. Cristalizado el monohidrato, se le separa y se le lava con un mínimo de alcohol absoluto helado, y se le seca en vacío sobre anhídrido fosfórico.
- Se recogen 48,1 g. de monohidrato, o sea un rendimiento de 88,3% con respecto a la cantidad teórica de monohidrato (o sea 54,45 g).
- EJEMPLO 4 -
20. Se procede como en el Ejemplo 1, pero los cristales de hidrato, después del escurrido, se lavan con una cantidad muy pequeña de alcohol absoluto helado, y luego se secan en vacío.
- Los ejemplos anteriores no tienen ningún carácter limitativo por lo que se refiere al alcance de este invento y, por ejemplo, puede utilizarse como medio de reacción, en lugar del etanol indicado en el Ejemplo 3, otros disolventes orgánicos, y especialmente, otros alcoholes, tales como el metanol, el propanol, el isopropanol, etc.
25. Las proporciones de ácido ascórbico y de piridoxina base del nuevo compuesto, son especial-
- 30.



mente favorables para los empleos terapéuticos, teniendo en cuenta las posologías de estas dos vitaminas.

5. Además, el monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base, es un compuesto muy débilmente tóxico, que posee propiedades farmacológicas que lo hacen muy apreciado para la terapéutica.

(1) Toxicidad aguda.

10. - en el ratón.

Las DL 50 determinadas, de acuerdo con Litchfield y Wilcoxon se indican a continuación con, entre paréntesis, los límites de confianza 95%:

15. Por vía oral 8,3 g/kg (7,90-8,70 g/kg)  
 Por vía intravenosa 2,1 g/kg (1,85-2,35 g/kg)  
 Por vía intraperitoneal 3,7 g/kg (3,35-4,05 g/kg)

- en la rata:

20. Las DL 50 determinadas, de acuerdo con Litchfield y Wilcoxon se indican a continuación, entre paréntesis, los límites de confianza 95%:  
 Por vía oral 5,70 g/kg (4,79-6,80 g/kg)  
 Por vía intraperitoneal 4,90 g/kg (3,99-5,78 g/kg)

(2) Toxicidad crónica

25. La administración a la rata por vía oral del compuesto, objeto de este invento, durante 10 semanas consecutivas en dosis de 40 mg, 100 mg. y 250 mg/kg no ha provocado alteración alguna de la curva ponderal en comparación con los animales  
 30. testigos.

315330 - 9 -



No se ha comprobado modificación de orden hematológico en los animales tratados.

5. En los animales sacrificados al final de la experiencia, no se han observado modificaciones macroscópicas o microscópicas de los órganos retirados.

Se han realizado comprobaciones análogas con el conejo tratado durante 7 semanas a razón de 250 mg/kg per os.

10. (3) Propiedades farmacológicas.

a) Acción antitóxica.

15. El monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base, disminuye de modo significativo ( $p < 0,05$ ) la mortalidad de animales tratados por dosis letales de difosfato de cloroquina (100 mg/kg por vía intraperitoneal), de sulfato de fenecina (200 mg/kg por vía intraperitoneal), de clorpropamida (125 mg/kg per os), de primaclona (700 mg/kg).

20. b) Acción antagonista con respecto a los barbitúricos.

25. El compuesto, objeto de este invento disminuye apreciablemente ( $e = 0,01$ ) la duración del sueño experimental provocado por el hexobarbital sódico y el pentobarbital sódico.

(4) Propiedades terapéuticas.

30. El nuevo compuesto, posee de modo inesperado, propiedades antitóxicas con respecto a determinados agentes quimioterápicos indispensables. Por ejemplo, se ha podido demostrar clínicamente que



5. el medicamento, objeto de este invento, aumenta de modo notable la tolerancia a la ciclofosfamida, mientras que el ácido ascórbico y el clorhidrato de piridoxina administrados solos, carecen de efecto con respecto a los incidentes o accidentes provocados por este antimitótico.
- El empleo del nuevo compuesto ha permitido:
10. bien sea la reanudación de los tratamientos con ciclofosfamida que se habían interrumpido a causa de los signos de intolerancia,
- o bien aumentar las dosis del antimitótico para alcanzar sin peligro una posología más eficaz.
15. En los ensayos de control, realizados administrando, bien el ácido ascórbico solo, o bien el clorhidrato de piridoxina solo, no han provocado aumento notable de la tolerancia de los enfermos para la ciclofosfamida.
20. Experiencias análogas se han realizado en el tratamiento de las intolerancias graves para los antimaláricos de síntesis, y han evidenciado la actividad del nuevo medicamento, mientras que el ácido ascórbico y el clorhidrato de piridoxina,
25. demostraban su ineficacia.
- Otros ensayos han permitido confirmar las comprobaciones farmacológicas relativas a la acción curativa y preventiva muy favorable del monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de
30. piridoxina base, sobre los síndromes tóxicos debidos



5, a algunos otros medicamentos de la terapéutica corriente: sulfamidas antidiabéticas, barbitúricos, anti-epilépticos, antituberculosos (principalmente la isoniacida), ciertos inhibidores de la mono-amina oxidasis.

El nuevo medicamento ha demostrado también ser eficaz sobre las astenias, en relación con determinados desarreglos metabólicos.

10. Finalmente, su actividad se ha demostrado en el síndrome de piernas sin reposo (restless legs) sobre los calambres musculares (lumbagos, torticolis) sobre los desarreglos neuróticos o polineuríticos de origen alcoholico o tóxico.

15. El nuevo compuesto se administra con preferencia por vía oral, en forma de comprimidos, comprimidos efervescentes, cápsulas y "glutubes", "gelules", que liberan su principio activo, bien al nivel del estómago, o bien al nivel del intestino. Se administra también en forma de sellos.

20. Muy soluble en el agua, el nuevo compuesto puede presentarse igualmente en forma de solución acuosa, para ingestión o inyección.

25. Todas las formas farmacéuticas anteriores contienen en hidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base, bien como principio activo único, o bien asociado a otros medicamentos con los cuales es compatible desde el punto de vista farmacéutico y terapéutico.

30. A título de ejemplos no limitativos, figuran a continuación las fórmulas de algunas compo-



siciones farmacéuticas de las cuales el nuevo compuesto constituye el principio activo.

1) Comprimidos.

5. Monohidrato de complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base 0,20 a 1,20 g  
Excipiente amortiguador y aromatizado q.s.p. un comprimido

2) Cápsulas, "gélules" "glutubes"

10. Monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y piridoxina base 0,20 a 0,60 g  
Excipiente q.s.p. para una cápsula, "gélule" o "glutube" -

3) Sellos.

15. Monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base 0,20 a 0,60 g  
Excipiente q.s.p. un sello

4) Ampollas para vía oral.

20. Monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base 4 a 12 g  
Excipiente amortiguador, aromatizado y azucarado q.s.p. 100 ml  
A distribuir en ampollas para vía oral de 5 a 10 cc.

5) Ampollas inyectables.

25. Monohidrato del complejo equimolecular de ácido ascórbico y de piridoxina base 4 a 12 g  
Excipiente acuoso amortiguador q.s.p. 100 ml  
A distribuir en ampollas inyectables de 5 cc.

- NOTA -

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposi-

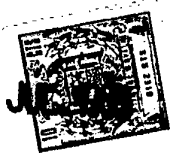
315330

- 13 -



- ciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia, con fecha 15 de Julio de 1964, bajo el Nº 981.725, acogiéndose por tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:
- "Procedimiento para la monohidratación del complejo equimolecular formado por ácido ascórbico y piridoxina"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª.- Procedimiento para la monohidratación del complejo equimolecular formado por ácido ascórbico y piridoxina, caracterizado por hacerse reaccionar la piridoxina base y el ácido ascórbico, en proporciones equimoleculares, bien en el seno del agua o bien en el seno de un disolvente orgánico adicionado de una cantidad de agua, por lo menos igual a la necesaria para la formación del monohidrato.
- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para aislar el monohidrato en estado cristalino, se concentra el medio de reacción a baja temperatura y sometido a presión reducida secándose luego en vacío el producto concentrado así obtenido.
- 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la reac-

14 JUL 1965



315330

ción entre el ácido ascórbico y la piridoxina, se realiza a una temperatura comprendida entre 20 y 60º, según la naturaleza del medio de reacción.

5. 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el compuesto cristalizado se escurre y luego se lava con una cantidad muy pequeña de alcohol etílico y finalmente se seca en vacío.

10. 5ª.- Procedimiento para la monohidratación del complejo equimolecular formado por ácido ascórbico y piridoxina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

14 JUL 1965  
LES LABORATOIRES DAUSSE,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY