

321511

P.- 30.981

File Nº 0165
Case 170 Z.



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 7 de Enero de 1.966, con el Nº 321.511

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MUNDIPHARMA AG., entidad suiza, establecida en
Kaiserstrasse 4, Rheinfelden, Suiza, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE L-ASPARTATO DE
L-ARGININA"

Este invento se relaciona con la preparación de
L-aspartato de L-arginina.

Hasta ahora, para obtener este compuesto en un
estado de pureza suficiente para aplicaciones farmacéuti-
cas, el método de reacción directa entre la arginina y el
ácido aspártico en solución acuosa, seguido de recristali-
zación, o bien el método de doble descomposición de las sa-
les de arginina y de las sales de ácido aspártico, seguido
de recristalización, son de difícil ejecución en escala in-
dustrial y no dan sino rendimientos pocos satisfactorios.

5

10



321511

Así pues, este invento tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación del L-aspartato de L-arginina, para cuyo fin se emplean resinas de intercambio de iones que permiten obtener este producto con un grado de pureza muy elevado y con un rendimiento interesante.

El procedimiento a que este invento se refiere consiste pues:

(1) En hacer pasar una sal mineral de ácido aspártico en solución acuosa sobre una resina de intercambio de aniones intensamente básica, del tipo de amonio cuaternario, para adsorber el anión aspártico sobre dicha resina y transformar esta última en forma de resina aspártica;

(2) Hacer pasar después una mezcla de mono y disal mineral de arginina en una proporción aproximada de 2:1 en solución acuosa.

El invento se ilustrará mediante los dos ejemplos no limitativos, que a continuación se indican:

Ejemplo 1:

Una resina de intercambio de aniones intensamente básica, del tipo de amonio cuaternario (digamos por ejemplo, una resina de poliestireno y amonio trimetilbencílico) en una cantidad de 1000 ml., se transforma a la forma de cloruro mediante reacción de la resina con ácido clorhídrico. Se lava con agua destilada con el objeto de eliminar todo indicio de ácido clorhídrico y se hace pasar sobre la resina así preparada una solución acuosa de L-aspartato de calcio normal. Se emplea un exceso de solución de asparto de 10% en relación con la capacidad teórica de intercambio de la resina y se lava con agua hasta que el agua del lavado quede desprovista de iones de cloruro. Mediante este tratamiento la resina

321511

24 JUN



se transforma a la forma de resina aspártica.

5 Se prepara una solución que contenga 168,56 gr. de monoclórhidrato de arginina y 49.44 gr. de diclorohidrato de arginina por litro, y esta solución se hace pasar lentamente sobre la resina aspártica preparada en la forma arriba indicada. El líquido que va saliendo se recoge en fracciones de 200 ml. y después, de 100 ml., y finalmente en fracciones de 50 ml.

10 Después de recogerse aproximadamente 1000 ml. de levigado, se examinan muy cuidadosamente las fracciones siguientes hasta que aparezcan indicios de cloruro. Las fracciones del levigado sin cloruro se reúnen. La arginina presente se dosifica conforme al método de Sakaguchi. Se determina el total de nitrógeno en los levigados. La cantidad de
15 líquido de recogido sin indicios de cloruro es aproximadamente de 1300 ml. La dosis indica que la cantidad de aspartato de arginina contenida en los levigados es aproximadamente de 270 a 300 gr. por litro. Se evaporan los levigados hasta un volumen aproximado de 500 ml. y se deja cristalizar a
20 baja temperatura (0 a 4°C.). Después de cebarse mediante un germen cristalino de aspartato de arginina, se obtienen cristales incoloros que, después de filtrarse, de lavarse con una solución hidroalcohólica y de secarse, tienen un punto de descomposición de 220°C. Rendimiento: más o menos 210 gr. o sea
25 el 70 de la teoría. Se puede evaporar las aguas madres de este primer producto de cristalización, hasta un volumen aproximado de 150 ml. Agregando alcohol hasta el punto en que persista turbiedad y enfriando a 0°C se obtiene una segunda fracción cristalina cuyos rendimientos pueden aumentarse agregando alcohol después de cristalizarse la mayor parte y dejando
30

321511

24 JUN 1954



5 en reposo esa mezcla durante 48 horas a 0°C. La segunda fracción está formada por 75 gr. de una masa cristalina que tiene las mismas características fisicoquímicas y químicas que la fracción principal. El producto tiene en solución acuosa al 10% una potencia rotatoria de 4,3. El rendimiento total que se obtiene mediante este procedimiento es de 90 a 95%.

Ejemplo 2:

10 Una resina de intercambio de aniones básica, del tipo de amonio cuaternario (digamos por ejemplo, una resina de poliestireno y amonio dimetiletanolbencílico) en cantidad de 1000 ml., se convierte a la forma de cloruro mediante la reacción de la resina con ácido clorhídrico. Se lava con agua destilada con el objeto de eliminar todo indicio
15 de ácido clorhídrico, y se hace pasar sobre la resina así preparada una solución acuosa de L-aspartato de sodio normal: Se emplea un exceso de solución de aspartato del 10% en relación con la capacidad teórica de intercambio de la resina y se lava con agua hasta que el agua del lavado esté
20 desprovista de iones de cloruro. Mediante este tratamiento la resina se convierte a la forma de resina aspártica.

25 Se prepara una solución que contiene 179,8 gr. de sulfato de hidrógeno de arginina y 54,67 gr. de sulfato de arginina por litro y esta solución se hace pasar lentamente sobre la resina aspártica preparada del modo arriba señalado. El líquido que va saliendo se recoge en fracciones de 200 ml., después de 100 ml. y, finalmente, en fracciones de 50 ml.

30 Después de haberse recogido aproximadamente 1000 ml. de levigado, las fracciones siguientes se examinan cui-

321511



5 dadosamente hasta que aparezcan indicios de sulfato. Las fracciones de levigado sin sulfato se reúnen. Se dosifica la arginina presente mediante el método de Sakaguchi. Se determina el total de nitrógeno en los levigados. La cantidad de líquido recogido sin indicios de sulfato es aproximadamente de 1000 a 1500 ml. La dosis indica que la cantidad de aspartato de arginina contenida en los levigados es más o menos de 280 a 305 gr. por litro. Los levigados se evaporan a un volumen aproximado de 500 ml. y se deja cristalizar a baja temperatura (0 a +4°C). Después de cebarse con un germen cristalino de aspartato de arginina, se obtienen cristales incoloros que, después de filtrarse, lavarse con una solución hidroalcohólica y secarse, presentan un punto de descomposición de 222°C. Rendimiento: aproximadamente 200 gr., o sea el 67% de la teoría.

10

15

Se podrán evaporar las aguas madres de este primer producto de cristalización, hasta un volumen aproximado de 150 ml. Agregando alcohol hasta que persista turbiedad y enfriando a 0°C, se obtiene una segunda fracción cristalina cuyos rendimientos pueden incrementarse agregando alcohol después de la cristalización y dejando en reposo esta mezcla durante 48 horas a 0°C. La segunda fracción está formada por 80 gr. de una masa cristalina que tiene las mismas características físico-químicas y químicas que la fracción principal. En solución acuosa al 10%, el producto tiene una potencia rotatoria de 4,3g. El rendimiento total que se obtiene mediante este procedimiento es más o menos de 90 a 95%.

20

25

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia con fecha 14 de Enero de 1.965 bajo el

30

321511



Nº P.V. Nº 1872 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad. Industrial.

N O T A

5

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

10

1.- Procedimiento para la fabricación de L-aspartato de L-arginina, caracterizado por el hecho (1) de hacer pasar una sal mineral de ácido aspártico en solución acuosa, sobre una resina de intercambio de aniones intensamente básica, del tipo de amonio cuaternario, para adsorber el anión aspártico sobre dicha resina, y (2) se hace pasar después una mezcla de mono y di-sal mineral de arginina en una proporción aproximada de 2:1 en solución acuosa, sobre la resina, y finalmente se recoge el levigado, el cual se concentra, se deja cristalizar a baja temperatura, se lava con alcohol y se seca.

15

20

2.- Procedimiento como el que se pide en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se emplean una solución acuosa de aspartato de calcio y una solución acuosa de una mezcla de monoclórhidrato y diclorhidrato de arginina.

25

30

3.- Procedimiento como el que se pide en las reivindicaciones anteriores y caracterizado por el hecho de que se emplea una solución acuosa de aspartato de sodio y una solución acuosa de una mezcla de sulfato de hidrógeno de arginina y de sulfato de arginina.

321511

24 JUN 1966



5

4.- Procedimiento como el que se pide en las reivindicaciones anteriores y caracterizado por el hecho de que la resina de intercambio de aniones es una resina de poliestireno y amonio trimetilbencílico en forma de cloruro.

10

5.- Procedimiento como el que se pide en las reivindicaciones anteriores y caracterizado por el hecho de que la resina de intercambio de aniones es una resina de poliestireno y amonio dimetiletanolbencílico en forma de cloruro o sulfato.

15

6.- Procedimiento para la fabricación de L-aspartato de L-arginina.

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

La presente memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

24 JUN 1966

Madrid,

P.A.

Alberio del Eizaburu
For/Posn.