

335167

P.- 34.005

Dossier N^o 1114/66



47-7-67

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 2 de Enero de 1.967, con el número 335.167

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LABORATOIRES HOUDÉ, entidad francesa, establecida en 9 Rue Dieu, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE PIRIDOXINA"

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un nuevo derivado de piridoxina, de fórmula bruta $C_{10}H_{13}NO_6$, utilizable en particular para el tratamiento de los desórdenes de la circulación arterial y venosa, caracterizado por hacer reaccionar cantidades aproximadamente estequiométricas de ácido glioxá-

5

13.2.67.

lico y piridoxina.



En el procedimiento de la invención, el ácido glioxálico se utiliza habitualmente en forma de su hidrato.

5 La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente hidroxilado, por ejemplo etanol.

A continuación se presenta, a título puramente ilustrativo y no limitativo, un ejemplo detallado de la realización del procedimiento de la invención.

10

Ejemplo

Se disuelven 169 g (1 mol) de la base piridoxina en 2 litros de etanol, con suave calentamiento. Se añaden a la solución 92 g (1 mol) de ácido glioxálico monohidratado cristalizado, previamente secado en un desecador de vacío, y disuelto en la cantidad mínima de etanol (aproximadamente 130 ml). Se comprueba que el pH está próximo a 4, se añade Norite, y se filtra rápidamente. Se ceba la cristalización, y se deja que transcurra durante varios días, al abrigo de la luz, a la temperatura del laboratorio. Se filtra con succión, se lava con éter y se seca. Así se obtienen aproximadamente 190 g (rendimiento del 70%) del derivado buscado de la piridoxina, en forma de polvo cristalino blanco que funde a 155°C, en capilar, con descomposición.

25

Análisis.- Calc. para $C_{10}H_{13}NO_6$: C, 49,38; H, 5,39;
N, 5,76%

Hallado: C, 49,42; H, 5,56; N, 5,84%.

El derivado de piridoxina, de peso molecular igual a 243,2, es soluble, a 20°C, a razón de 1 parte en

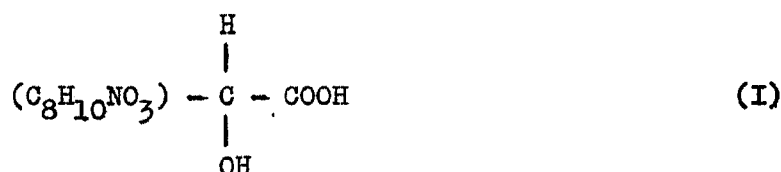
30

13.2.67.



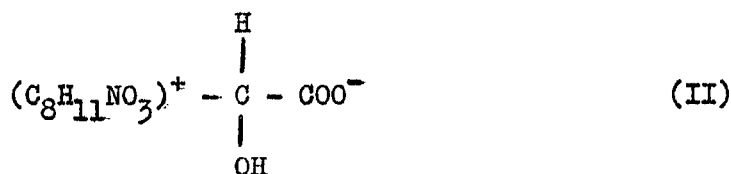
10 partes de agua, aproximadamente; el pH de la solución acuosa saturada está próximo a 4. Es muy poco soluble en frío en etanol absoluto, poco soluble en ácido acético cristalizable, insoluble en éter y en cloroformo. Presenta las reacciones características del ácido glioxálico y de la piridoxina. Su espectro de absorción ultravioleta es prácticamente idéntico al de la piridoxina (dos máximos a 355 y 255 mμ).

Los estudios efectuados por los solicitantes, para determinar la estructura exacta del nuevo derivado, han mostrado que éste no es una verdadera sal, sino más bien un producto de adición nucleófila de la piridoxina sobre el grupo carbonilo aldehídico del ácido glioxálico, estando fijado el radical -CHOH-COOH a la molécula de piridoxina de la siguiente forma:



20

o de la forma siguiente:



25

Esto se confirma: (a) por la fórmula bruta $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_6$, que ha sido confirmada por los análisis elementales, y por los análisis funcionales efectuados, así como por el hecho de que no se conocen sales del áci

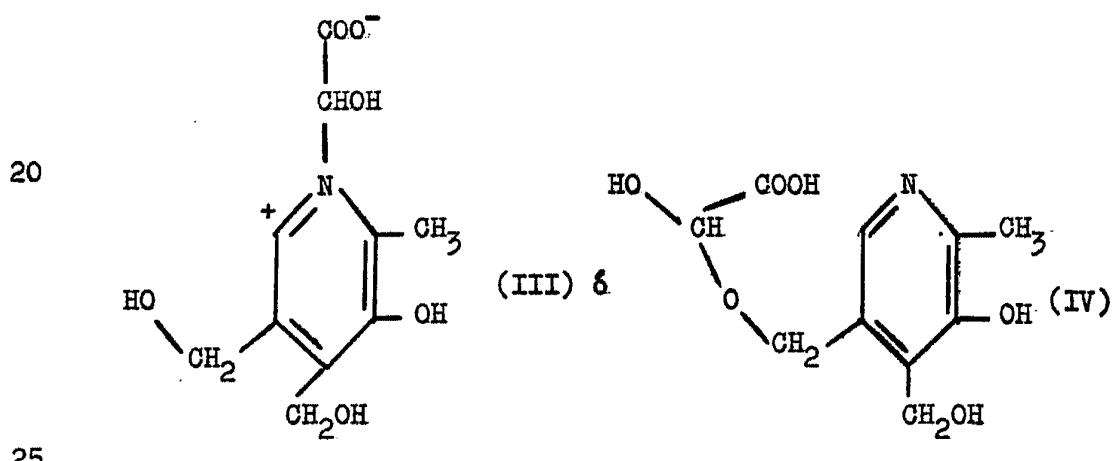
30
13.2.67.

335 167



do glioxálico anhidro HCO-COOH: todas las sales metáli-
cas o de bases orgánicas de este ácido son sales de la
forma hidratada, (HO)₂CH-COOH. La verdadera sal del áci-
do glioxálico (forma hidratada) tendría pues como fórmu-
5 la bruta C₁₀H₁₅NO₇, y no C₁₀H₁₃NO₆ como en el caso pre-
sente; (b) por estudio espectrográfico: el espectro de
absorción infrarrojo en KBr o Nujol no presenta ninguna
absorción en la región de 1680 a 1800 cm⁻¹, lo que prue-
ba que no hay carbonilo aldehídico libre; (c) por el es-
10 pectro de resonancia magnética nuclear en sulfóxido de
dimetilo con deuterio (SODM-d₆), a temperatura ambiente,
que muestra la ausencia, en campos débiles, de todo pico
correspondiente a un protón aldehídico.

Se deduce, por los ensayos anteriores y otros
15 adicionales, que el derivado de la invención responde pro-
bablemente a una de las fórmulas siguientes:



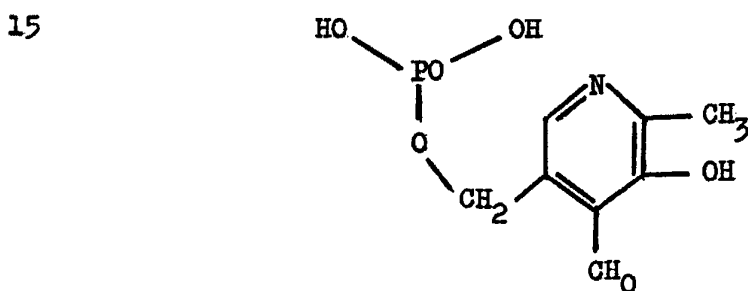
y probablemente a la fórmula (IV), que corresponde al
ácido (hidroxi-3-hidroxiometil-4-metil-2-piridil-5) meto-
xi 2 glicólico.

El derivado de piridoxina será denominado en
30 lo sucesivo "glicoxalato de piridoxinilo".

13.2.67.



La estructura de la anterior fórmula IV permitiría explicar principalmente los resultados de dos ensayos biológicos descritos más adelante, en los que los efectos de la piridoxina son invertidos por su combinación con el ácido glioxálico (acción sobre la respiración de homogeneizados de tejidos, y acción sobre la temperatura central de animales intoxicados por cianuro), ya sea por bloqueo de la fosforilación del piridoxal, ya sea por inhibición competitiva de las enzimas del fosfato de piridoxal, bajo la acción del glioxalato de piridoxinilo. En efecto, la verdadera vitamina B₆, cofactor de las descarboxilasas, de las transaminasas, etc, es el fosfato de piridoxal (codescarboxilasa):



donde el grupo fosforilo se encuentra en la misma posición que el grupo -CHOH-COOH del glioxalato de piridoxinilo.

25 El glioxalato de piridoxinilo tiene la interesante propiedad de ser más estable que el clorhidrato de piridoxina, en solución acuosa neutra; en efecto, las absorciones a 355 y 255 m μ de una solución neutra de clorhidrato de piridoxina (a 10 μ g/ml en una solución tampón de fosfato, de pH igual a 7) disminuyen muy rápidamente a partir del 45º día de almacenamiento, tendiendo a 0 hacia

30

13.2.67.



el 55º día, mientras que las absorciones, a las mismas longitudes de onda, de una solución de glioxalato de piridoxinilo preparada de forma idéntica no disminuyen más que muy progresivamente, siendo aún iguales al 75% de sus valores iniciales hacia el 70º día de almacenamiento.

El glioxalato de piridoxinilo presenta propiedades farmacológicas interesantes, y que son diferentes de las de sus dos constituyentes, como observarán los especialistas por lectura de los resultados de ensayos farmacológicos y toxicológicos que se presentan a continuación a título de ejemplos.

1.- Toxicología

1) Toxicidad aguda

El valor DL₅₀ del glioxalato de piridoxinilo es de aproximadamente 500 mg/kg por vía intravenosa, para ratones. Por vía bucal, en las ratas, es igual a 3350 mg/kg. En la piridoxina, la toxicidad es prácticamente nula: su valor DL₅₀ es del orden de 5500 mg/kg por vía bucal, para ratas.

2) Toxicidad crónica

Administrado por vía oral durante 7 semanas, a dos lotes de 18 ratas, con dosis respectivas de 33,3 mg/kg y 83,3 mg/kg por día, así como a 2 conejos con dosis de 50 mg/kg por día, el glioxalato de piridoxinilo ha favorecido el aumento de peso de los animales, en relación con los controles o testigos (sobre todo con la dosis menor en las ratas), y el examen anatómico-patológico de los órganos principales no ha revelado ninguna alteración que pudiera ser atribuida a efectos tóxicos.

13.2.67.

335167



II.- Tolerancia gástrica

El glioxalato de piridoxinilo y el clorhidrato de piridoxina se han administrado por vía oral, durante 5 días, a dos lotes de 5 ratas, con dosis equimoleculares de 500 y 423 mg/kg, respectivamente. Al final de este tratamiento, se sacrificaron los animales y se examinó la mucosa estomacal: en el lote tratado con glioxalato de piridoxinilo se observó una ligera descamación superficial de la mucosa, en 3 casos de cada 5, y en el lote tratado con clorhidrato de piridoxina se observó una descamación superficial de la mucosa, acompañada por algunas lesiones más profundas. Por tanto, el glioxalato de piridoxinilo parece ser tolerado mejor que el clorhidrato, por la mucosa gástrica.

15

III.- Propiedades farmacodinámicas

1) Efectos generales

Las dosis de hasta 50 mg/kg por vía intravenosa tienen muy poco efecto sobre la tensión arterial, y un efecto analéptico respiratorio moderado (rata, cobaya, conejo, anestesiados o conscientes).

20

2) Acción sobre la respiración de homogeneizados de tejidos

El glioxalato de piridoxinilo frena la respiración celular, lo que prolonga considerablemente la duración de la vida activa de las células: en una experiencia tipo, el consumo de oxígeno por unidad de tiempo, medido con ayuda del aparato de Warburg, de un homogeneizado de hígado de rata no tratada, es constante durante las dos primeras horas de incubación (consumo total durante estas

30

13.2.67.



2 horas, 0,49 ml de O₂ por g de homogeneizado), pero luego disminuye mucho y rápidamente.

5 El mismo homogeneizado, al que se ha añadido glioxalato de piridoxinilo en concentración 4000 M, no consume más que 0,15 ml de O₂ por g, durante las 2 primeras horas (o sea una disminución del 69,4%, en relación con el control), pero el consumo de oxígeno por unidad de tiempo se mantiene luego constante durante varias horas. Por tanto, se observa un verdadero ahorro de oxígeno por las células, bajo la influencia del glioxalato de piridoxinilo.

10 Además, el homogeneizado incubado en presencia del glioxalato de piridoxinilo tiene un tinte más rojo que el control, lo que permite llegar a la conclusión de que hay un efecto de oxigenación al nivel de los compuestos hemínicos.

15 En una experiencia comparativa, efectuada en las mismas condiciones que la precedente, las disminuciones medias de los consumos de oxígeno durante los primeros 90 min de incubación, en relación al homogeneizado de control, son las siguientes:

- en presencia de clorhidrato de piridoxina: 31,3%
- en presencia de glioxalato potásico: 83,3%
- en presencia de glioxalato de piridoxinilo: 70,1%

25 Se vé que la acción de frenado del glioxalato de piridoxinilo, sobre la respiración celular, es algo inferior a la del glioxalato potásico; en consecuencia, el efecto del glioxalato de piridoxinilo es diferente a la adición de los efectos de sus dos constituyentes, ácido glioxálico y piridoxina; en efecto, esta adición conduci-

30 13.2.67.



ría a una acción de frenado aún mayor que la del glioxalato potásico (es decir, mayor que 83,3%), y no a una acción más débil (70,1%).

5 La acción de frenado del glioxalato de piridoxinilo es muy ventajosa, ya que mantiene constante la respiración de las células durante tiempos prolongados, mientras que en su ausencia la respiración disminuye rápidamente hasta cesar casi completamente.

10 3) Acción sobre la temperatura central de animales intoxicados con cianuro

15 En un primer ensayo, la administración de cianuro potásico por vía subcutánea, en dosis de 8,5 mg/kg, a lotes de 4 ratas que estaban en ayunas desde hacía 20 horas, y mantenidas a la temperatura ambiente de 23°C, provoca una disminución de la temperatura central igual a 4°C, por término medio, reflejo de una disminución del metabolismo debida a los efectos tóxicos del cianuro sobre las oxidaciones celulares. Si se inyectan por vía intraperitoneal, 5 min antes de la inyección de cianuro, 40 mg/kg de ácido glioxálico, la disminución media de la temperatura central ya no es más que de 2,6°C. El glioxalato de piridoxinilo, en dosis equimolecular (105,5 mg/kg) ejerce un efecto protector aún más potente: la disminución de la temperatura solo es de 1,8°C.

25 En otros tres ensayos efectuados en las mismas condiciones, con lotes de 8 ratas (procedentes de una cría distinta que los del ensayo nº 1), los valores medios de disminución máxima de temperatura, provocada por el cianuro, han sido los siguientes, después de administrar ácido glioxálico y glioxalato de piridoxinilo en dosis

30 13.2.67.



iguales que las del ensayo nº 1, y clorhidrato de piridoxina en dosis equimolecular, igual a 89 mg/kg:

<u>Ensayo nº</u>	<u>1.</u>	<u>2.</u>	<u>3.</u>	<u>4.</u>
CNK (vía subcutánea)	8,5 mg/kg	8,5 mg/kg	8,5 mg/kg	9 mg/kg
Controles	4 cc	2,2 cc	1,9 cc	2,8 cc
Clorhidrato de piridoxina	-	3,3 cc	2,7 cc	3 cc
Acido glioxálico	2,6 cc	2 cc	1,5 cc	2,4 cc
Glioxalato de piridoxinilo	1,8 cc	2,2 cc	1,8 cc	2,1 cc

335 167



Las cifras son menos significativas en los ensayos nº 2, 3 y 4 que en el ensayo nº 1, debido a la poca disminución de temperatura producida por el cianuro, pero se aprecia con claridad que el clorhidrato de piridoxina aumenta los efectos del cianuro, siendo siempre más grande la disminución de temperatura en las ratas tratadas con el clorhidrato de piridoxina (ensayos nº 2, 3 y 4), mientras que es constantemente menor en los animales tratados, ya sea con ácido glioxálico o con glioxalato de piridoxinilo. En los dos ensayos más significativos (nº 1 y 4), esta disminución de temperatura después de administrar glioxalato de piridoxinilo es incluso menos pronunciada que después de administrar ácido glioxálico. Hay que observar, además, que el estado general de los animales después de la inyección de cianuro es muy malo en los controles y en las ratas tratadas con clorhidrato de piridoxina, mientras que las tratadas con ácido glioxálico o con glioxalato de piridoxinilo tienen un comportamiento sensiblemente normal.

Por tanto, el efecto del glioxalato de piridoxinilo es completamente diferente a la adición de los efectos de sus dos constituyentes; en efecto, esta adición conduciría aquí a la ausencia de protección, o incluso a un agravamiento de la anoxia producida por el cianuro, mientras que el efecto protector del glioxalato de piridoxinilo es al menos igual, si no es mayor, que el ejercido por el ácido glioxálico. Este efecto protector es debido probablemente a la economía de oxígeno efectuada por los tejidos, y demostrada por los ensayos precedentes in vitro.

30
13.2.67.

335167



4) Acción sobre la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial y venosa

Se ha medido simultáneamente la presión parcial de oxígeno (pO_2) en la sangre arterial y en la sangre venosa del conejo, por el método polarográfico de B. Rybak (Life Sciences, 1964, 3, 725). La inyección intravenosa de 5 a 25 mg/kg de glioxalato de piridoxinilo hace aumentar el ritmo y la amplitud ventilatorios en aproximadamente 20%, durante de 30 a 90 seg. Durante este tiempo, después de una pequeña baja transitoria, las pO_2 arterial y venosa se elevan de 12 a 15%, pero la pO_2 arterial vuelve a su valor inicial al mismo tiempo que la ventilación vuelve a ser la normal, mientras que la pO_2 venosa se mantiene a un nivel superior al nivel inicial durante de 6 a 7 min, lo que se refleja en una disminución del consumo de oxígeno. Así, el glioxalato de piridoxinilo no solo favorece la oxigenación del organismo, por su acción estimulante sobre la ventilación, sino que también reduce sus necesidades de oxígeno. Igual que en las anteriores experiencias con homogeneizados de tejidos in vitro, efectúa así en todo el animal viviente un verdadero ahorro de oxígeno.

5) Efectos protectores del glioxalato de piridoxinilo contra la anoxia

Los efectos protectores del glioxalato de piridoxinilo contra la anoxia han sido puestos en evidencia: 1º/ en la aurícula aislada de cobaya, y 2º/ en todo el animal (ratón) sometido a tres pruebas diferentes de anoxia.

30
13.2.67.

1º/ Aurícula aislada de cobaya:



La aurícula aislada de cobaya es alimentada normalmente con tiroides aireado con Carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂). Cuando el Carbógeno es sustituido por una mezcla de 95% N₂ y 5% CO₂, las contracciones espontáneas de la aurícula desaparecen totalmente en 1 ó 2 min, pero vuelven a aparecer, incluso después de una anoxia de larga duración, cuando se les devuelve oxígeno.

El glioxalato de piridoxinilo, introducido en la cuba durante la fase de recuperación, facilita la reanudación de las contracciones, que aparecen generalmente antes, con amplitud habitualmente mayor. La dosis óptima es del orden de 50 µg.

Se mide el tiempo necesario, después de la fase de anoxia, para la recuperación de los latidos con una amplitud igual a la mitad de la inicial.

(Anoxia de 8 min)	<u>Tiempos medios medidos</u>
Controles (6 anoxias)	214 seg
Glioxalato de piridoxinilo (4 anoxias) (50 µg)	140 seg

29

22/ Ensayos de anoxia en ratón:

A.- Descompresión

Se introducen los ratones, uno a uno, en un desecador en el que se hace el vacío a velocidad reproducible, llegando a 45 cm Hg en 30 seg y a 64 cm como máximo. Se observan diferentes síntomas, en particular ataxia y movimientos circulares muy rápidos, luego convulsiones clónicas, a veces convulsiones tónicas, y enseguida la muerte.

30
13.2.67.

El glioxalato de piridoxinilo se ha adminis-



trado 20 min antes de la introducción de los ratones en el desecador, en dosis de 100 mg/kg, por vía intraperitoneal (i.p.).

Se obtuvieron los resultados siguientes:

	Duración media antes de la aparición de las convulsiones	Tiempo medio antes de la muerte
5	62,3 seg	91 seg
10	78 seg	107,8 seg

B.- Mezcla de nitrógeno y gas carbónico

En este ensayo se produjo la anoxia mediante una mezcla gaseosa compuesta por 95% N₂ y 5% CO₂.

Los ratones se introducen uno a uno en un bocal cerrado con un tapón con dos agujeros. El gas productor de la anoxia se introduce en el bocal a presión constante, durante un tiempo bien determinado y constante para cada ensayo (generalmente 30 seg), regulándose de una vez para siempre el orificio de salida, de tal manera que no haya sobrepresión en el interior del bocal.

En estas condiciones, desde los primeros segundos de la introducción de la mezcla gaseosa se observan los síntomas siguientes: dificultades respiratorias, agitación, falta de coordinación motriz, luego convulsiones clónicas, a veces convulsiones tónicas, y la muerte.

Se administró el glioxalato de piridoxinilo 20 min antes de la introducción de los ratones en el bocal, en dosis de 100 mg/kg i.p. Se obtuvieron los resultados siguientes:

13.2.67.

335 167



Tiempo medio antes de la
muerte

Controles 85 seg

Glioxalato de piridoxinilo,
100 mg/kg i.p. 99 seg

5 C.- Mezcla de nitrógeno y oxígeno, pobre en oxígeno.- 1^{er} ensayo.- Administración única por vía intraperitoneal

En estos ensayos se produjo la anoxia mediante una mezcla gaseosa compuesta por 96% N₂ y 4% O₂. El
10 glioxalato de piridoxinilo se administró a lotes homogéneos de 6 ratones. Experimentan simultáneamente la anoxia 2 ratones tratados y 1 ratón de control.

	Tiempo medio antes de la muerte	Prolongación del tiempo de su pervivencia (% sobre los controles)
15 Controles (12 ratones)	279 seg	
Glioxalato de piridoxinilo:		
100 mg/kg. i.p.	322,6 seg	15,65%
250 mg/kg. i.p.	369,3 seg	32,4%

20 2^a ensayo (administración crónica previa por vía oral)

Se trataron 3 lotes de 8 ratones, respectivamente, con:

25 - Suero fisiológico, 0,10 ml/20 g	por vía oral diariamente	
- Acido glioxálico monohidratado, 40 mg/kg	-	-
- Glioxalato de piridoxinilo, 100 mg/kg	-	-

(durante 5 días)

30 y se sometieron al ensayo de anoxia 3 horas después de la
13.2.67.

última administración.



Tiempo medio antes de la muerte

	Controles	219,9 seg
5	Acido glioxálico monohidratado, 40 mg/kg	287 seg
	Glioxalato de piridoxinilo, 100 mg/kg	328 seg

10 Se vé que los ratones resisten durante mucho más tiempo a la privación de oxígeno cuando han sido tratados antes, durante 5 días, con una dosis cotidiana de glioxalato de piridoxinilo, por vía bucal.

En este ensayo, que por otra parte se aproxima mucho a las condiciones clínicas, el glioxalato de piridoxinilo es más activo que el ácido glioxálico.

15 En resumen, el glioxalato de piridoxinilo acelera y refuerza la recuperación de la aurícula aislada, cuando se le devuelve oxígeno después de una fase de anoxia, y retrasa la aparición de convulsiones y muerte en ratones puestos en una atmósfera empobrecida en oxígeno, por tres métodos diferentes: descompresión, inhalación
20 de una mezcla de nitrógeno y gas carbónico, o de una mezcla de nitrógeno y 4% de oxígeno. Este efecto protector contra la anoxia es aún más neto después de una administración bucal cotidiana durante varios días consecutivos.

25 Los resultados anteriores muestran en particular que el glioxalato de piridoxinilo presenta netas ventajas sobre el clorhidrato de piridoxina:

a) Sus soluciones acuosas neutras son más estables, y es mejor tolerado por la mucosa gástrica.

30 b) Los efectos agravantes de la piridoxina

13.2.67.



sobre la anoxia producida por el cianuro son completamente neutralizados, si no son invertidos, en el caso del glioxalato de piridoxinilo. Igual sucede con la acción inhibidora de la piridoxina sobre la respiración de los homogeneizados de tejidos, que no se añade a la acción de frenado reversible que ejerce el ácido glioxálico; muy al contrario, el efecto del glioxalato de piridoxinilo es un poco menos pronunciado que el del ácido glioxálico.

5

c) En fin, el ácido glioxálico que forma parte de la molécula del glioxalato de la invención añade a las propiedades terapéuticas de la piridoxina las suyas propias, que hacen a las células capaces de economizar oxígeno y de retardar su actividad metabólica, permitiéndolas así reconstituir sus reservas energéticas, mientras el glioxalato de piridoxinilo ejerce un estímulo en la ventilación pulmonar, que acrecienta el suministro de oxigeno a los tejidos.

10

15

La experimentación clínica del glioxalato de piridoxinilo ha sido desarrollada sobre decenas de enfermos de ambos sexos, portadores de afecciones cardiovasculares, en seis centros sanatoriales diferentes. Los resultados obtenidos han sido concordantes. La eficacia terapéutica ha resultado ser excelente (neta mejora de los signos funcionales y clínicos en la mayoría de los casos), así como la tolerancia. El producto es particularmente activo en el tratamiento de las arteriopatías de los miembros inferiores, de las coronaritis y de los desórdenes tróficos ligados a una insuficiencia venosa, de los desórdenes circulatorios cerebrales, etc.

20

25

30

13.2.67.

No habiéndose observado ningún aumento del



caudal sanguíneo, es probable que el producto actúe por un mecanismo metabólico, más que por un mecanismo vasomotor.

5 Los resultados de la experimentación por vía venosa muestran que el producto es capaz de provocar un consumo mayor de oxígeno por los tejidos enfermos.

10 El glioxalato de piridoxinilo ha sido administrado por vía bucal, en forma de gélulas (cápsulas de gelatina) con 100 mg de principio activo, con resultados favorables en prácticamente todos los casos. Más adelante se hallarán, a título de ejemplos, seis observaciones detalladas relativas a una insuficiencia coronaria y angor, tres arteriopatías de los miembros inferiores, una de ellas con hiperlipemia, y una insuficiencia venosa de los miembros inferiores.

15 Observación nº 1.

Sr. Pla..., Louis, 76 años (1,73 m, 80 kg), paciente de insuficiencia coronaria. Molestias precordiales ante esfuerzos, desde hacía 5 años. El esfuerzo aparece sobre todo en período de digestión. Sople cardiaco discreto.

20 Se aplicó al paciente un tratamiento a base de dos, y luego tres gélulas con 100 mg de principio activo, a diario.

25 Resultados:

El paciente ha seguido con regularidad su tratamiento; todavía se resiente de algunas molestias precordiales, pero menos frecuentes y menos intensas.

30 Ha tolerado bien el medicamento. Buenos resul

13.2.67.



tados en el aspecto funcional, el diagrama eléctrico permanece sin cambiar. Se ha aconsejado al paciente que tome el medicamento de forma continua.

Observación nº 2

5

Sra. Leb..., 62 años (1,59 m, 64 kg), paciente de una arteriopatía de los miembros inferiores, más hiperlipemia.

10

Se provocó artificialmente la menopausia en la paciente, a la edad de 43 años; poliartrosis postmenopáusica.

Seguida regularmente, desde muchos años, por una hiperlipemia importante, que ha podido ser estabilizada mediante un tratamiento adecuado.

15

Desde hacía 5 años, aparición de dolores en las dos pantorrillas, que aparecían al cabo de 200 a 300 m de marcha normal, y de 100 a 200 m de marcha rápida. Los dolores cesaban al pararse, y se volvían a presentar al andar.

20

La arteriografía muestra un ateroma difuso, marcado sobre todo al nivel de las femorales superficiales, particularmente a la izquierda. No hay trombosis.

25

La paciente es tratada con el medicamento de la invención, en dosis de 2 a 3 gélulas con 100 mg de principio activo, a diario.

30

Resultados:

Alargamiento del perímetro de marcha: 500 m en marcha rápida y 1 km en marcha normal. Aparecen algunos dolores mínimos, pero que no la obligan a pararse completamente.

13.2.67.



La tolerancia ha sido perfecta. Ningún cambio en aspecto clínico y eléctrico.

Observación nº 3

5 Srta. Cot..., Ginette, 37 años (1,72 m, 64 kg), paciente de insuficiencia venosa en los miembros inferiores. Signos funcionales que aparecen al andar, pero sobre todo en reposo. Sensación de piernas pesadas, fatiga rápida. Además, ante una fatiga mínima, las piernas se hinchan rápidamente.

Examen clínico:

Piernas frías. Oscilaciones en los límites de la normalidad. El aspecto local de las venas es tirante.

15 La tensión arterial es normal: 13 a 8 en posición acostada y posición en pie.

Los controles electrocardiográficos han revelado siempre diagramas completamente normales.

Tratamiento:

20 Esta paciente ha sido tratada con el medicamento de la invención a razón de 2 a 3 gélulas con 100 mg de principio activo, a diario, durante 1 mes, y luego 1 gélula diaria durante el mes siguiente.

Resultados:

25 La paciente declara que ya no padece casi, y las piernas no se le hinchan. La tolerancia ha sido perfecta. Por tanto, se le ha aconsejado que siga un tratamiento continuo, a razón de 2 gélulas diarias.

Observación nº 4

30
13.2.67.

Sr. Gui..., 59 años (1,69 m, 66 kg), pacien-

335 167



te de arteriopatía de los miembros inferiores.

5 Signos funcionales- perímetro de marcha: 500 m para marcha normal. Puede correr más de 100 m sin tener calambres. Por el contrario, la marcha rápida le obliga a pararse al cabo de 200 m, apareciendo un dolor en la pan-

10 torrilla derecha. Signos físicos: el calor local está en los límites de la normalidad en los dos miembros inferiores; las oscilaciones son de 3 1/2 en el tercio inferior de la pierna izquierda, y 1 1/4 en la derecha. Ningún de-

sorden trófico.

Tratamiento:

15 Se administra al paciente el medicamento de la invención, a razón de 2 gélulas de 100 mg la primera semana, luego 3 gélulas de 100 mg las tres semanas si-

guientes.

Resultados al cabo de 1 mes de tratamiento:

20 Puede recorrer hasta 2 km sin fatiga ni dolor. La marcha rápida ha mejorado, puede llegar a de 300 a 350 m. Las oscilaciones son de 4 en la izquierda y 2 1/2 en la derecha.

Por tanto, el medicamento ha producido una neta mejora en los signos funcionales, habiendo aumentado incluso las oscilaciones.

25 La tolerancia es perfecta, y el Sr. G... continúa su tratamiento de forma continua.

Observación nº 5

Srta. Tro..., Eugénie, 58 años (1,63 m, 69 kg), paciente de angor.

30
13.2.67.

Signos funcionales:

335 167



Dolores anginosos que aparecían al hacer esfuerzos, desde hacía 2 años. Esta paciente es ama de casa, y por tanto trabaja principalmente en el interior. Pierde rápidamente el aliento, al menor esfuerzo, en los trabajos cotidianos. En la calle se vé obligada a pararse al cabo de 100 m.

La radioscopia muestra una aorta agrandada y desarrollada.

Tratamiento:

2 gélulas de 100 mg al día, durante 2 meses.

Resultados:

En el aspecto funcional, la paciente pierde el aliento mucho menos, no se fatiga más que por la noche y cuando ha estado un día muy atareada. Sus dedos, que tenían tendencia a hincharse, quedan ahora normales. La tolerancia ha sido excelente. Buenos resultados funcionales.

Observación nº 6

Srta. Sel..., France, 67 años (1,51 m, 39 kg), paciente de arteriopatía en los miembros inferiores.

Signos funcionales:

El perímetro de marcha solo es de 20 m, y la paciente se vé obligada a pararse, ya que existen dolores en las pantorrillas y pérdida de aliento.

Signos físicos: extremidades frías.

Exámenes clínicos: T.A. 17/9; oscilaciones: 3/4 a la izquierda, 0 a la derecha (tercio inferior de la pierna).

El electrocardiograma muestra anomalías en la repolarización, en reposo y después de un esfuerzo.

30
13.2.67.

23 F



Tratamiento:

De 1 a 2 gélulas de 100 mg al día, más masajes reflexógenos.

5 Al cabo de 1 mes de tratamiento, la paciente puede recorrer ahora de 300 a 500 m sin fatiga, en terreno accidentado, incluso sin existir pérdida de aliento. La tensión arterial es de 16/9. Las oscilaciones son de 1/2 a la izquierda y 1 a la derecha. El electrocardiograma permanece sin variar.

10 Conclusiones:

Buena tolerancia. Resultados funcionales excelentes. Mejoría de las oscilaciones.

15 El glioxalato de piridoxinilo se puede administrar por vía parenteral en dosis de 50 a 200 mg por cada 24 horas, por vía oral en dosis de 100 a 600 mg, y por vía rectal en dosis de 100 a 600 mg.

Para la administración se presenta en forma de composición terapéutica que contiene el derivado y un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado.

20 Esta composición se presenta ventajosamente en forma de dosis unitarias que contienen: para la administración parenteral, de 50 a 150 mg de principio activo; para la administración oral, de 50 a 300 mg de principio activo; y para la administración rectal, de 100 a 300 mg de principio activo.

25 A continuación se presentan tres ejemplos no limitativos de las formas farmacéuticas de la composición terapéutica:

13.2.67.

335 167



1) Gélulas:

Glioxalato de piridoxinilo 100 mg
Excipiente: lactosa y talco c.s. para 1 gélula terminada

2) Solución inyectable:

Glioxalato de piridoxinilo 2 g
Cloruro sódico 0,42 g
Agua para preparaciones inyectables c.s. para 100 ml, repartidos en ampollas de 3 ml y esterilizados en autoclave

3) Supositorios:

Glioxalato de piridoxinilo 250 mg
Glicéridos semisintéticos c.s. para un supositorio terminado de 2 g

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 3 de Enero de 1.966, bajo el número 44.607 y 13 de Diciembre de 1.966, número 87.172, 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.- Procedimiento de preparación de un nuevo derivado de piridoxina, de fórmula bruta $C_{10}H_{13}NO_6$, caracte-

13.2.67.

23



terizado porque se hacen reaccionar cantidades aproximadamente estequiométricas de ácido glioxálico y de piridoxina.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido glioxálico se utiliza en forma de hidrato.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente hidroxilado.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente hidroxilado es etanol.

5.- Un procedimiento de preparación de un nuevo derivado de piridoxina.

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

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

23 FEB. 1967

Madrid,

P. A.

Ante mí
Licenciada en Letras
E. F. F. F.

335 167