14

385566

SECCION TECNICA
CLASIFICACION U.P.C.
CLASE C07 A61
SUBCLASE D K

PATENTE DE INVENCION
Orden nº VA/189

385566

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DEL ACIDO ASCORBICO.

- - - - - - - -

Solicitante: LABORATORIOS P.E.N., S.A., entidad española, residente en Literato Azorín 20, Valencia.

- - - - - - - -

Es suficientemente conocido el procedimiento general de preparación de sales por neutralización, o sea, sometiendo a reacción soluciones de sustancias de carácter ácido con otras de carácter básico, aislando después la sal o complejo molecular obtenido por cris-

Mod. 596

talización (previa concentración cuando el producto final es muy soluble).

En el caso de las sales o complejos moleculares del ácido ascórbico, los productos reaccionantes serían según lo descrito anteriormente, el citado ácido ascórbico y las bases libres correspondientes, bien sean inorgánicas o bien sean orgánicas, realizándose generalmente la reacción a temperatura más o menos elevada y en el seno del agua o disolventes hidrófilos.

La obtención de sales del ácido ascórbico implica, no obstante, serias dificultades prácticas, dada la inestabilidad de esta sustancia en disolución. Como es sabido, la degradación de las soluciones de ácido ascórbico a ácido de-hidroascorbico es bastante rápida, sobre todo si se trabaja en contacto con el aire atmosférico, así como cuando se hallan presentes en el agua trazas de determinados iones metálicos. Por esta razón es fundamental el empleo de un agua destilada pura, controlar la ausencia de oxígeno disuelto en la misma, así como mantener durante todo el proceso un ambiente exento de aire.

Otra dificultad práctica en la preparación clásica de las sales del ácido ascórbico es el privar a estas sales lo más rapidamente posible de su disolvente, llevándolas pronto al estado sólido, en el cual la estabilidad suele ser practicamente indefinida.

En el procedimiento objeto de la presente invención se tienen en cuenta las circunstancias expuestas, si bien no son la esencia del mismo. El nuevo procedimiento, modifica sustancialmente el método general

de preparación descrito al principio de esta memoria, que es clásico en química.

Se evita, en primer lugar, el empleo de la base orgánica en su forma libre. Esta circunstancia es importante toda vez que, generalmente, estas bases se encuentran disponibles en el mercado constituyendo sales (usualmente clorhidratos) solubles. Es en esta forma de sales como intervienen en la reacción sin que sea necesaria la obtención previa de la base en su forma libre.

En segundo lugar, con el nuevo procedimiento se evita el empleo de calor para que tenga lugar la reacción, ya que, según se demuestra más adelante, ésta tiene lugar a temperatura ambiente.

Por último, el aislamiento del producto final en forma sólida y seca se realiza rápida y completamente sin necesidad de concentración ni cristalización, como es usual en la técnica clásica.

En esencia, la nueva invención consiste en hacer reaccionar a temperatura ambiente el ácido ascórbico con la sal comercial (clorhidrato o sulfato) de la base que se desee por intermedio de una resina de intercambio iónico. Así resulta el ascorbato de la base correspondiente en solución acuosa. Esta solución se priva de su disolvente por dilución precipitante en un medio idóneo, resultando el ascorbato separado en forma sólida.

Este procedimiento de preparación de ascorbatos tiene un carácter general, obteniéndose distintas sales del ácido ascórbico según sean las sustancias empleadas. Es aplicable a la obtención de ascorbatos de aminoácidos (lisina, arginina, etc.), betainas, vitaminas (tiamina

385566 14 NOV

piridoxina, etc.) y, en general, todas aquellas sustancias capaces de formar sales con el ácido ascórbico.

Como ejemplo demostrativo, no limitativo, del procedimiento, se describe a continuación con detalle el método para la preparación del ascorbato de piridoxina.

El proceso completo implica dos etapas perfectamente diferenciadas; en la primera etapa se obtiene una solución acuosa de la sal ascorbato de piridoxina y en la segunda etapa se separa rapidamente el disolvente sin previa concentración ni cristalización.

Para la realización de la primera etapa se dispone de una columna cargada con resina de intercambio iónico fuertemente básica (es apropiada la Amberlite IRA-400 de Rohm & Haas, la Kastel A-300 de Montecatini, la Lewatit M-504 de Bayer, u otra análoga).

Se trata la resina con solución acuosa de hidroxido sódico al 4% en cantidad suficiente para su activación escurriendo por el fondo de la columna la solución sobrante. A continuación se lava la resina de la columna con agua destilada hervida y fria hasta que el agua efluyente salga neutra al tornasol. De esta forma la resina queda activada y con aptitud para la absorción. En este momento se incorpora a la columna por su parte superior una solución de ácido ascórbico aproximadamente al 20% preparada bajo atmósfera de anhidrido carbónico en agua destilada y fria, exenta de trazas de iones metálicos. Cuando fluye por la base de la columna la solución de ácido ascórbico, se cierra el paso y se deja en contacto la solución con la resina durante dos horas aproximada-

385566 14 NOV.

mente, al término de las cuales se escurre bien, se lava la columna con agua de las características señaladas y se reúnen los líquidos para hacer una determinación que permita conocer, por diferencia, la cantidad de ácido ascórbico que ha quedado absorbida por la resina. Seguidamente se pasa a través de la misma una corriente de anhidrido carbónico a fin de proteger el ácido ascórbico absorbido, de la oxidación por el aire.

Conocida la cantidad de ácido ascórbico retenido en la columna de intercambio iónico, se prepara una solución de clorhidrato de piridoxina equimolecular al ácido ascórbico absorbido por la resina y se trata ésta con la solución de clorhidrato de piridoxina hasta que quede bien impregnada, dejando dos horas en contacto la solución con la resina. Transcurrido este tiempo, se deja fluir la solución, devolviendo a la columna las primeras porciones.

Cuando el efluyente sale exento de iones cloro, se comienza a recoger los líquidos, que están formados por una solución acuosa de la sal ascorbato de piridoxina. Los iones cloro quedan retenidos por la resina de intercambio.

El líquido efluyente pasa inmediatamente a la segunda etapa del proceso. La resina después de lavada se regenera por tratamiento con hidróxido sódico para repetir el proceso.

La segunda etapa, o aislamiento en forma sólida del ascorbato de piridoxina, se consigue sin necesidad de concentración ni cristalización.

Para ello, el líquido efluyente de la columna (solución acuosa de ascorbato de piridoxina) se echa poco

a poco sobre un volumen 10 a 20 veces mayor de un líquido diluyente mantenido en agitación. De esta forma va separándose en el seno de este diluyente, de una manera contínua, la sal ascorbato de piridoxina en forma sólida. Terminada la adición, se agita unos minutos, se deja reposar el polvo obtenido y se filtra a vacio, con entrada de anhidrido carbónico para evitar la oxidación, hasta sequedad total.

Las caracteristicas del líquido diluyente precipitante han de ser muy especiales: por una parte, ha de tener una cierta capacidad para captar el agua en que se halla disuelto el ascorbato de piridoxina y por otra parte no ha de ser disolvente de esta sal. Los disolventes de carácter cetónico alifático cumplen estos requisitos con preferencia a otros disolventes orgánicos comunes, Excepcionalmente presenta las mejores características para esta finalidad la metil-etil-cetona.

El producto final obtenido, ascorbato de piridoxina es un sólido blanco, muy soluble en agua, algo en etanol e insoluble en los disolventes orgánicos comunes. Otras caracteristicas son:

Punto de fusión = 70º

Rotación específica = $[\alpha]_D^{20}$ = + 42º73 ± 0º018

El pH de la solución acuosa al 10% es 7'0.

Quimicamente está constituido por la asociación molecular del ácido ascórbico y la piridoxina, como lo demuestra su análisis cuantitativo:

48'5% de ácido ascórbico (determinado iodometricamente)

46'6% de piridoxina (determinada colorimétricamente por el método de la dicloroquinónclorimida).

385566

Esta proporción corresponde a una relación molar 1 : 1 . Contiene una molécula de agua de cristalización (aproximadamente el 5% de su peso).

El ascorbato de piridoxina, cuyo procedimiento de preparación se ha descrito en la presente Memoria, es un producto de posible aplicación farmacéutica como vehículo de administración de las vitaminas C y B_6.

De forma análoga a la descrita, son susceptibles de preparación por este método, otras sales del ácido ascórbico, con sólo variar el producto reaccionante y su correspondiente proporción según el peso molecular.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del inventò, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son suceptibles de modificaciones o mejoras de realización en cuanto no alteren su principio fundamental. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DEL ACIDO ASCORBICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de sales del ácido ascórbico, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido ascórbico con una sal, tal como, clorhidrato o sulfato, de la base correspondiente, preferentemente el clorhidrato o sulfato de piridoxina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a la temperatura ordinaria en el seno de una resina de intercambio iónico, activada.

385566

3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la solución acuosa del ascorbato efluyente de la columna de intercambio iónico, se priva rapidamente de su disolvente mediante dilución precipitante en el seno de un líquido orgánico, no hidrófilo, del tipo de las cetonas alifáticas.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el producto obtenido por precipitación, se filtra y se protege de la oxidación por secado en corriente de anhidrido carbónico.

5.- Procedimiento para la preparación de sales del ácido ascórbico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

14 NOV. 1970

Madrid,

LABORATORIOS P.E.N., S.A.

p. GOMEZ ACEBO Y MOLIST

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz