

PATENTE DE INVENCION

SECCION	INDICACION
CLAS. 07	A61
SUBCLAS. E	K

385763

Memoria Descriptiva

sobre:

385763



Procedimiento para la obtención de fosfo
citro glutamato de arginina y de potasio.

Solicitante: Robert FAURE, y Dominique BOCHER, ambos de nacionalidad francesa, residente el 1º en: 11 rue du Moulin Vert, Paris 14 y el 2º en: 29, ter rue de la Baste, Veux La Pénil (77), respectivamente en Francia.

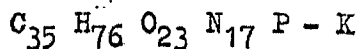
Procedimiento para la fabricación de un compuesto químico denominado: Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio, y sus aplicaciones en terapéutica humana y veterinaria.

5. La presente invención tiene por objeto la

- 385763

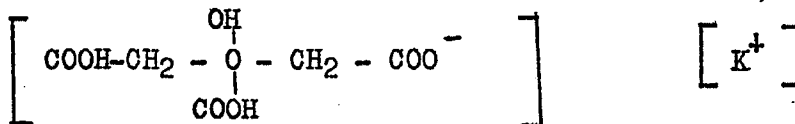
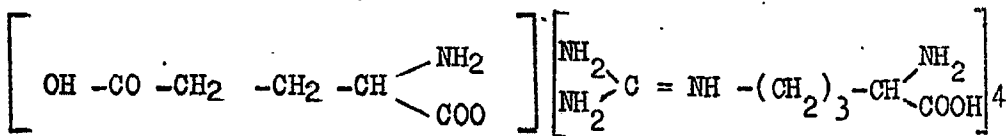
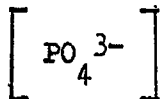


fabricación de un cuerpo químico nuevo, el Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio de fórmula bruta:



y de fórmula desarrollada:

5.



15.

y su puesta en las formas galénicas corrientes para su utilización en terapéutica y veterinaria.

El procedimiento según la invención, para la obtención del Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio comprende tres operaciones sucesivas descritas a continuación:

20.

1ª.- Preparación de un fosfo glutamato de arginina por reacción del ácido fosfórico y del ácido glutámico diluido en agua sobre la L-arginina base.

25.

2ª.- Preparación de un citrato monobásico de potasio por reacción del ácido cítrico sobre la potasa.

3ª.- La solución de citrato monobásico de potasio se vierte lentamente sobre la solución de fosfo glutamato de arginina, a una temperatura comprendida entre 60º y 65ºC, agitando vivamente. La agitación se mantiene 20 minutos tras el fin de la puesta en contacto. Se

30.

- 3 | 385763



deja reposar a continuación una hora.

La solución se filtra entonces y se cristaliza por los procedimientos habituales, reducción volumétrica y cristalización en frío ó liofilización.

5. Aplicación: para obtener 50 K. de Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio, es decir 43 moles:

1º.- Se disuelven en 150 l. de agua depurada:

L-Arginina base, pura 29 K.928

Acido glutámico puro 6 K.321

10. Acido fosfórico al 85 % 4 K.950

2º.- Se disuelven en 18 l. de agua depurada:

Acido citrico monohidratado 9 K.036

Potasa pura en pastillas al 85 % 2 K.832

15. 3º.- Se añade lentamente y bajo viva agitación la solución (2º) a la solución (1º). El pH final es de 6 aproximadamente.

Esta combinación exotérmica, en fase líquida, conduce a una molécula independiente y nueva verificada por el equilibrio potencial de su fórmula y su punto de fusión propio.

20. Las características físico-químicas del Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio son las siguientes:

- Peso molecular: 1172,14 ó C= 35,831 % H=6,535 %

O=31,395 % N= 20,310 % P= 2,640% K=3,330 %

- Aspecto: polvo microcristalino higroscópico

25. - Color: blanco

- Olor: nulo

- Solución acuosa al 10 %: solución muy límpida, pH=5,8

- Humedad: 5 % según el método Karl Fischer

- Insoluble en alcohol

30. - Solubilidad en agua: 59,2 % en peso y 67,7 % en volumen



- Punto de fusión: 163°C

Identificación cualitativa inmediata:

- 5. - Reacción nitro-molibdica indicativa de la presencia del anión PO_4^{3-} en solución. Banda de absorción infra-roja a 1050 mm^{I} .
- Acido cítrico: con reactivo de Denigès y permanganato de potasio da un precipitado blanco.
- Arginina y ácido glutámico: acción de la ninhidrina en caliente de un tinte azul intenso.
- 10. - Potasio: coloración malva al paso de la llama.
- Exámen espectrofotométrico de una solución al 1 % en el U.V.: el Fosfo Citroglutamato de Arginina y de Potasio presenta un máximo de absorción a 224 $\text{mm}.$, la intensidad luminosa transmitida es entonces de 1,4 %.
- 15.

Identificación cuantitativa:

- Arginina: colorimetría en presencia de oxina e hipobromito en medio alcalino. La coloración se estabiliza por la urea que destruye el exceso de hipobromito. Norma: 59,40 %.
- 20. - Valoración del ácido glutámico: transformación en ácido hidroxánico correspondiente por el nitrito de Na y la hidrolasamina y valoración colorimétrica en presencia de Cl_3Fe . Norma: 12,55 %
- 25. - Valoración de fosforo: reacción fosfo-molibdica en volumetría acidimétrica con sosa tras disolución en ácido clorhídrico. Norma: 8,34 %.
- Valoración del ácido cítrico: por transformación en ácido acetona dicarbónico y gravimetría. Norma 16,39 %
- 30. - Valoración del potasio: por fotometría de llama. Norma: 3,32 %.

5. - Valoración del nitrógeno: se refiere a la totalidad del nitrógeno contenido en los dos ácidos aminados constituyentes de la molécula. Se aplica el método Codex. Se acoge el N_2 en forma de NH_3 , y se valora con ácido sulfúrico. Se trata de una valoración global que no permite más que una apreciación relativa sobre las cantidades de los ácidos aminados en combinación.
10. Como ya se ha demostrado, el fosfo citro glutamato de arginina y de potasio es una molécula nueva que tiene sus propias características, el estudio farmacológico ha puesto de relieve su acción tónica general, el estudio toxicológico sobre la rata, la cobaya y el conejo (toxicidad aguda, subaguda, crónica) permite considerar el producto como prácticamente desprovisto de toxicidad.
15. El estudio farmacológico hecho sobre la rata y la cobaya (poder hepato-protector, poder anti-amoniémico, natación de la rata) pone en evidencia las propiedades del Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio:
20. - Poder hepato-protector.
- Acción sobre el sistema nervioso
- Acción de resistencia a la fatiga muscular.
- posee por tanto una acción tónica general que reúne por sí sólo las propiedades siguientes:
25. 1ª.- Con relación a los anabolizantes clásicos acumula la acción energética de sus constituyentes que se refuerzan mutuamente.
- 2ª.- Por sus propiedades reconstituyentes, posee una acción anti-asténica rápida y duradera.
30. 3ª.- Dinamogeno, aumenta la resistencia del organismo a la

fatiga, a las agresiones, a las infecciones.

- 4º.- Como psico-destoxicante, mejora la memoria y el rendimiento intelectual sin provocar excitación psíquica.
- 5º.- Como psico-energético, permite una mejora psíquica, favorece el sueño, el esfuerzo físico é intelectual por acción sobre el metabolismo cerebral.
- 6º.- Permite una rápida neutralización de los desperdicios metabólicos nitrogenados disminuyendo la amoniémica y facilitando la síntesis hepática de la urea.

10. La experimentación clínica sobre el hombre se ha hecho con dosis de 2 a 5 g por día para un adulto y de 0,50 a 2 g para un niño (principio activo).

Las formas de administración elegidas han sido: para los niños el jarabe según la fórmula: (frasco de 100 ml)

- 15. - fosfo citro glutamato de arginina y potasio..... 10 g
- paraoxibenzoato de metilo..... 0,125g
- paraoxibenzoato de propilo..... 0,125 g
- jarabe simple..... 70 ml
- aroma de frambuesa..... 4 ml
- 20. - agua destilada q.s.p..... 100 ml

Para los adultos la forma de ampollas bebibles (10 cc.), fórmula:

- fosfo citro glutamato de arginina y de potasio..... 2 g
- sacarosa..... 3 g
- 25. - perfume de miel..... 0,10 g
- perfume de caramelo..... 0,30 g
- agua destilada q.s.p..... 10 ml

30. Todas las restantes formas galénicas pueden utilizarse: tabletas, comprimidos, granulados, ampollas inyec

- 71 - 385763



- tables, gelulas, supositorios. Los resultados de la experimentación clínica demuestran la acción terapéutica del Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio en el caso de estenia física y psíquica, convalecencia, retardo escolar, desgaste intelectual.
5. Observación 1: L..... Bernard . 12 años 30 Kg.
Diagnóstico: Fiebre de 40°C con cefalea y tos desde 2 días.
En el examen, astenia intensa, crepitaciones de la base derecha. La radio objetiva una neumonía del lóbulo inferior derecho. Caída de la fiebre tras 1 millón de penicilina.
10. Tratamiento: Jarabe de Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio: 2 cucharadas de postre por día (2 g. de principio activo) durante 10 días.
15. Tratamiento asociado: ninguno.
Facilidad de administración: excelente
Tolerancia: clínica: muy buena
biológica: ni azúcar, ni albúmina en los orines antes y después del tratamiento.
20. Conclusión: Este jarabe administrado durante la convalecencia permite a este niño recuperar rápidamente un estado general satisfactorio.
Muy buenos resultados.
25. Observación 2: C..... Alain 12 años 43,500 Kg.
Muchacho llevado urgentemente por "indisposición" en el colegio. Examen neurológico negativo. Radiografías del cráneo, electro-encefalograma, examen del fondo de ojo, valoraciones de la glicemia y de la calcemia muestran resultados normales.
- 30.



Se sabe que se trata de un muchacho que trabaja mal en clase, con un defecto de atención, es lento y apático, asténico al final del día. Nivel intelectual normal.

Diagnóstico: mal rendimiento escolar; astenia.

5. Tratamiento: jarabe fosfo citro glutamato de arginina y de potasio 3 cucharadas de café por día (1,50 g de principio activo) durante 15 días. No hay tratamiento asociado.

Facilidad de administración: ninguna dificultad.

10. Tolerancia: clínica: ninguna manifestación de intolerancia.

biológica: ni azúcar ni albumina antes ni después del tratamiento.

Evolución: readaptación escolar fácil, mejora del dinamismo y de la atención. Nada de astenia al final del día.

15.

Muy buenos resultados.

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; también se ha-

25.

ce constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Francia con fecha 21 de noviembre de 1969, acogiéndose por lo 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, sobre:

30.

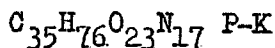


11 DIC. 1970

Procedimiento para la obtención de fosfo citro glutamato de arginina y de potasio; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio de fórmula bruta:

5.



de peso molecular 1172,14, caracterizado porque comprende hacer reaccionar tras viva agitación, a temperatura entre 60°C y 65°C, un fosfo glutamato de arginina, preparado por reacción del ácido fosfórico y del ácido glutámico diluidos en agua, con un citrato manobásico de potasio, obtenido por reacción de ácido cítrico sobre la potasa, y la solución obtenida por esta reacción se filtra y se cristaliza.

10.

2.- Procedimiento para la obtención de Fosfo Citro Glutamato de Arginina y de Potasio; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15.

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

Madrid,

Robert FAURE, y Dominique BOCHER.

11 DIC. 1970

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
c. n. Firmado: F. Hernández Ruiz

