

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

CONVENCION DE PARIS
19 ES

31 ENE. 1978

NUMERO	447.717
FECHA DE PRESENTACION	7-5-76

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
576.055	9-5-75	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALCANOSULFONATOS DE 5-MER-CAPTOPIRIDOXINA.

71 SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

RAHWAY, New Jersey 07065 U.S.A.

72 INVENTOR (ES)

CONRAD P. DORN, HOWARD JONES y DAVID P. JACOBUS.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Los alcanos (C_{1-4}) sulfonatos de 5-mercaptopiridoxina, especialmente el etano-1,2-disulfonato, constituye una forma superior, farmacéuticamente aceptable, del hidrocloreuro y del hidrobromuro de 5-mercaptopiridoxina anteriormente preferidos.

5

COMPENDIO DE LA INVENCION

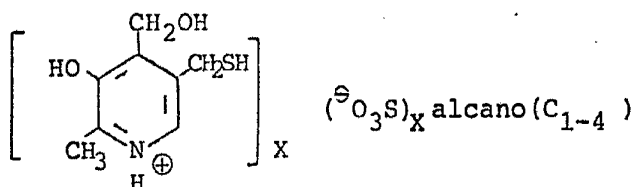
Esta invención se refiere a sales de adición de ácidos alcanosulfónicos farmacéuticamente aceptables de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometilpiridina, una forma física, química y farmacéuticamente mejorada de la conocida 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mercaptometilpiridina farmacológicamente activa (5-mercaptopiridoxina o 5-MP).

10

15

En particular, esta invención se refiere a las sales de adición de ácidos alcanosulfónicos y alcanosulfónicos de 5-mercaptopiridoxina, de fórmula:

20



25

donde X es 1 o 2, y alcano C_{1-4} es de cadena lineal o ramificada; a un procedimiento para su preparación, a un método para el tratamiento de la artritis reumatoide y a composiciones farmacéuticas que contienen un nuevo compuesto. Todavía

1 más especialmente, se refiere a la sal de adición de ácido
etano-1,2-disulfónico (edisilato) de la 5-mercaptopiridoxina,
a un procedimiento para su preparación, a un método de tra-
tamiento de la artritis reumatoide con este compuesto y a com-
5 posiciones farmacéuticas.

Se ha descrito que el compuesto 5-mercaptopiridoxina
es farmacológicamente activo como agente protector contra la
radiación y como agente contra la artritis reumatoide, prefe-
riblemente en forma de una sal con un ácido farmacéuticamente
10 aceptable. Se asegura que la sal preferida es el hidrocloruro
o el hidrobromuro.

Se ha encontrado que la mayoría si no todas las sales
específicamente indicadas en la técnica anterior, y ciertamen-
te el hidrocloruro que era la sal anteriormente preferida, pre-
senta graves inconvenientes físicos, químicos y/o farmacéuti-
cos debido a su inestabilidad química y a otras propiedades
15 indeseables. Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que
los alcano(C₁₋₄)sulfonatos y los alcano(C₁₋₄)disulfonatos de
5-mercaptopiridoxina, especialmente la sal etano-1,2-disulfo-
20 nato (edisilato), carecen esencialmente de este defecto y,
por lo tanto, son muy superiores a las sales anteriormente
preferidas para la formulación en dosis unitarias farmacéu-
ticas. La mayor estabilidad química de las sales de esta in-
vención ha sido confirmada mediante un ensayo comparativo.

25 Así, con objeto de evaluar la estabilidad relativa

1 de las diversas sales de la 5-mercaptopiridoxina, las sales
de ensayos seleccionadas (es decir, el etano-1,2-disulfonato,
el fosfato, el sulfamato, el nitrato y el hidrocioruro) fue-
ron sometidas a condiciones aceleradas de alta temperatura
5 en forma de compuesto puro, no formulado. El dato a alta tem-
peratura, obtenido a 80°C y a 105°C, es el utilizado conven-
cionalmente en la industria farmacéutica para seleccionar
los compuestos en un tiempo lo más corto posible. Cuando se
disponen de varios derivados o sales, pueden obtenerse resul-
10 tados comparativos y los compuestos ensayados pueden ser cla-
sificados en el orden esperado de estabilidad. Las sales some-
tidas a tensión térmica son analizadas colorimétricamente pa-
ra determinar si el grupo tiol está intacto. El etanodisulfo-
nato, el hidrocioruro y el sulfamato también fueron sometidos
15 a análisis RMN para confirmar el análisis químico. Los
resultados RMN confirman los resultados químicos. Los resul-
tados acumulados obtenidos se encuentran en la Tabla I.

20

25

1

TABLA I

Comparación de la estabilidad térmica de las sales de 5-MP

Sal de 5-MP	Estabilidad térmica, % residual			
	105°C		80°C	
	3 días	7 días	1 semana	3 semanas
Etanodisulfonato	97,3	99,4	101,0	100,2
Hidrocioruro	57,3	-	70,5	57,3
Sulfamato	13,0	8,8	94,0	75,7
Fosfato	93,0	58,0	-	-
Nitrato	-	-	87,2	-

10

Los resultados demuestran claramente que la sal etanodisulfonato es la más estable a las temperaturas empleadas. Basándose en las ventajas de estabilidad térmica evidentemente demostradas por los resultados, el etanodisulfonato es la sal de elección.

15

20

25

Los nuevos compuestos de esta invención se preparan por el nuevo procedimiento que consiste en mezclar 2 moles de 5-mercaptopiridoxina o de una sal de adición de ácido soluble de la misma, preferiblemente el hidrocioruro y 2 moles de un ácido alcano(C₁₋₄)sulfónico o 1 mol de ácido alcano(C₁₋₄)disulfónico o una sal alcalina o alcalino-térrea del mismo, preferiblemente la sal sódica, en un medio líquido capaz de disolver hasta cierto punto los dos materiales de partida a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo. El producto se aísla por cristalización del medio líquido,

1 enfriando y/o concentrando, si es necesario. En una reali-
zación preferida, se disuelven en la cantidad mínima de agua
a la temperatura ambiente un hidrohaleuro de 5-mercaptopirido-
xina, preferiblemente el hidrocloreuro, y una sal alcalina o
5 alcalino-térrea de un ácido alcano(C₁₋₄)sulfónico o disulfó-
nico, preferiblemente la sal sódica, en la relación molar
antes indicada, y después se enfría.

Alternativamente, los nuevos compuestos de esta inven-
ción pueden ser preparados por tratamiento de disulfuro de
10 bi(2,2,8-trimetil-4-H-m-dioxino{4,5-c}piridil-5-metilo) con
una mezcla de cinc o estaño en polvo y el ácido alcano(C₁₋₄)-
sulfónico o alcano(C₁₋₄)disulfónico deseado en agua o un di-
solvente orgánico adecuado. La reacción se lleva a cabo con-
venientemente calentando la mezcla sobre un baño de vapor
15 durante unas 3 a unas 10 horas, preferiblemente en atmósfera
inerte. Después se enfría la mezcla de reacción, se filtra
y se concentra a vacío. El residuo se extrae en el disolvente
orgánico a reflujo y el filtrado se filtra y se enfría para
precipitar la sal deseada.

20 Análogamente, los nuevos compuestos de esta inven-
ción pueden ser preparados por tratamiento de disulfuro de
bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metilo) con una
mezcla de cinc o estaño en polvo y el ácido alcano(C₁₋₄)sulfó-
nico o alcano(C₁₋₄)disulfónico deseado, en agua o en un disol-
25 vente orgánico adecuado. La reacción se lleva a cabo como se

1 ha descrito antes y la sal deseada se recuperará de forma si-
milar.

Los nuevos compuestos de esta invención también pueden
ser preparados por tratamiento de 5-mercaptometil-2,2,8-trime-
5 til-4-H-m-dioxino(4,5-c) piridina con el ácido alcano(C₁₋₄)sul-
fónico o alcano(C₁₋₄)disulfónico deseado, en agua o en un di-
solvente orgánico adecuado. En este caso, habitualmente la
mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante
unas 2 a unas 10 horas, preferiblemente en atmósfera inerte.
10 Después la mezcla de reacción se concentra para obtener la
sal deseada.

Para poner en práctica el nuevo método de tratamien-
to de esta invención, los compuestos activos pueden ser admi-
nistrados por vía oral, parenteral, por inhalación o por vía
15 rectal, en forma de dosis unitarias que contienen los vehícu-
los, coadyuvantes y portadores convencionales, no tóxicos y
farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, en el
sentido utilizado aquí, comprende las inyecciones subcutá-
neas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o las
20 técnicas de infusión. Además del tratamiento de los animales
de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, perros, ga-
tos, etc, también es eficaz en el tratamiento de las personas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el in-
25 grediente activo se encuentran preferiblemente en una forma
adecuada para uso oral, por ejemplo como tabletas, pastillas,

1 r6tulas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gr6nulos
dispersables, emulsiones, c6psulas duras o blandas o jarabes
o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden
5 ser preparadas por cualquier m6todo conocido en la t6cnica
para la manufactura de composiciones farmac6uticas y estas
composiciones pueden contener uno o m6s agentes selecciona-
dos entre el grupo formado por agentes edulcorantes, agentes
aromatizantes, agentes colorantes, agentes de revestimiento y
agentes preservativos tales como antioxidantes, con objeto
10 de formar un preparado de sabor agradable y farmac6uticamente
correcto.

La cantidad de ingrediente activo, solo o combinado
con los veh6culos, para producir una sola dosis variar6 con
el hu6sped en tratamiento y con la forma particular de admi-
15 nistraci6n. Por ejemplo, una formulaci6n destinada a la admi-
nistraci6n oral a seres humanos puede contener de 5 mg a 5 g
de agente activo, solo o mezclado con una cantidad apropiada
y conveniente de veh6culo que puede variar entre 0 y alrede-
dor de 95 % de la composici6n total. Las dosis unitarias con-
20 tienen en general entre 50 mg y 1 g aproximadamente de ingre-
diente activo y preferiblemente 500 mg.

Para poner en pr6ctica el nuevo m6todo de tratamien-
to de esta invenci6n, se administra un preparado como el des-
25 crito antes en una cantidad tal que proporciona de 1 mg a
100 mg por kg de peso corporal y por d6a y preferiblemente

1 alrededor de 1-3 g por paciente humano y por día. Después
de un periodo latente, los beneficios del tratamiento se
advierten por una mejora significativa en los síntomas clí-
nicos y serológicos tales como reducción del título del fac-
5 tor reumatoide circulante (RF).

Sin embargo, se sobreentiende que el nivel de dosifi-
cación específico para cualquier paciente particular depen-
derá de diversos factores tales como edad, peso corporal,
estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administra-
10 ción, vía de administración, velocidad de excreción, combina-
ción de drogas, terapia previa y la gravedad de la enfermedad
particular sometida a tratamiento.

EJEMPLO 1

Etano-1,2-disulfonato de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-
15 mercaptometilpiridinio)

Una solución de 11,1 g (0,05 moles) de hidrocioruro
de 5-mercaptopiridoxina en 40 ml de agua se mezcla con una
solución de 5,85 g (0,025 moles) de etano-1,2-disulfonato
disódico en 40 ml de agua, a la temperatura ambiente. La mez-
20 cla se enfría en un baño de hielo hasta que la precipitación
es prácticamente completa. El precipitado (1) se recoge sobre
un filtro y el filtrado se concentra hasta unos 40 ml y se
enfría de nuevo en un baño de hielo hasta que la precipita-
ción es practicamente completa. Se recoge el precipitado (2)
25 sobre un filtro y el filtrado se concentra hasta unos 20 ml

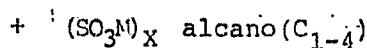
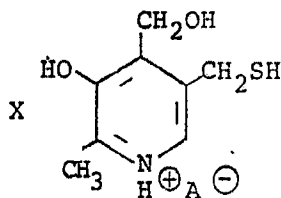
1 y se enfría en un baño de hielo hasta que la precipitación
 es prácticamente completa. El precipitado (3) se recoge
 sobre un filtro. Se combinan los precipitados (1), (2) y
 (3) y se recristalizan en metanol para dar 6,5 g de etano-
 5 1,2-disulfonato de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-mer-
 captometilpiridinio), p.f. 178-180°C.

Empleando prácticamente el mismo procedimiento des-
 crito en el Ejemplo 1, pero utilizando en lugar del etano-
 1,2-disulfonato disódico allí empleado una cantidad equimo-
 10 lecular de los alcanodisulfonatos dimetálicos o dos cantida-
 des equimoleculares de los alcanosulfonatos metálicos des-
 critos en la Tabla I, se obtienen las correspondientes sales
 de adición de ácido de 5-mercaptopiridoxina, también descri-
 tas en la Tabla I, de acuerdo con la Secuencia I.

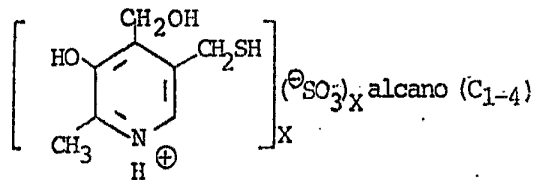
15

ECUACION I

20



25



1 donde X es 1 o 2 y .

A[⊖] es un anión ácido y

M es un metal alcalino o un metal alcalino-térreo.

TABLA I

5	<u>A[⊖]</u>	<u>M</u>	<u>X</u>	<u>Alcano (C₁₋₄)</u>
	Cl	K	2	-CH ₂ CH ₂ -
	Cl	Na	2	-CH ₂ -
	Cl	Na	2	-(CH ₂) ₃ -
	Br	Na	2	-(CH ₂) ₄ -
10	Cl	K	1	CH ₃ -
	Br	K	1	CH ₃ CH ₂ -
	Cl	Na	1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
	Br	Ca	2	-CH-
				CH ₃
15	Cl	Ca	2	-CH-CH ₂ -
				CH ₃
				CH ₃
	Br	Na	2	-C-
				CH ₃
20				

EJEMPLO 2

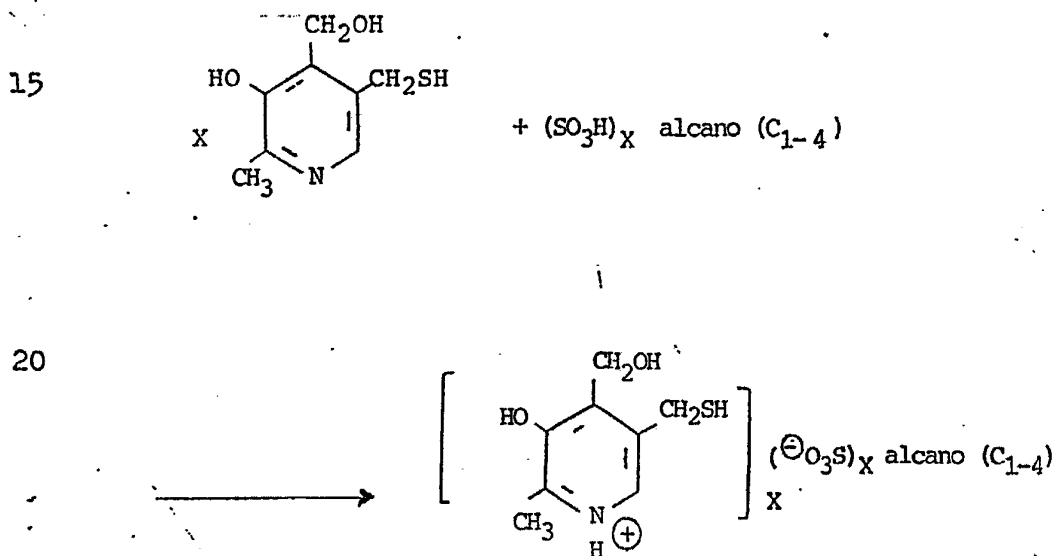
Etano-1,2-disulfonato de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-
5-mercaptometilpiridinio)

25 Se calienta brevemente hasta que se produce la diso-
lución una mezcla de 9,25 g (0,05 moles) de 5-mercaptopiri-
doxina, 4,75 g (0,025 moles) de ácido etano-1,2-disulfónico

1 y 40 ml de agua. Se enfría la solución y el precipitado se
recoge por filtración. Por recristalización en metanol se
obtiene etano-1,2-disulfonato de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hi-
droximetil-5-mercaptopimetilpiridinio).

5 Empleado el procedimiento descrito en el Ejemplo 2
pero utilizando en lugar del ácido etano-1,2-disulfónico
una cantidad equimolecular de los ácidos alcanodisulfónicos
o dos cantidades equimolculares de los ácidos alcanosulfó-
nicos descritos en la Tabla II, se obtienen las correspon-
dientes sales de adición de ácido también descritas en la
10 Tabla II, de acuerdo con la Ecuación II.

ECUACION II



1

TABLA II

	X	Alcano (C ₁₋₄)
	2	-CH ₂ -
5	2	-(CH ₂) ₃ -
	2	-(CH ₂) ₄ -
	1	CH ₃ -
	1	CH ₃ CH ₂ -
	1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
10	2	-CH- CH ₃
	2	-CH-CH ₂ CH ₃
15	2	CH ₃ -C- CH ₃

EJEMPLO 3

Etano-1,2-disulfonato de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-hidroximetil-5-mercaptometilpiridinio)

20

Se calienta una mezcla de 0,1 moles de disulfuro de bi(2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino{4,5-c}piridil-5-metilo), 0,2 moles de cinc en polvo, 0,35 moles de ácido etano-1,2-disulfónico y 200 ml de agua en un baño de vapor durante unas 5 horas, en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se ex-

25

1 trae con 100 ml de metanol hirviendo, se filtra y se enfría el filtrado para obtener el producto del título.

EJEMPLO 4

Etano-1,2-disulfonato de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-
5 5-mercaptometilpiridinio)

Una mezcla de 0,1 moles de 5-mercaptometil-2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino(4,5-c)piridina y 0,055 moles de ácido etano-1,2-disulfónico en 100 ml de agua se calienta en un baño de vapor y en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas
10 aproximadamente. Se concentra la mezcla de reacción para obtener el producto del título.

EJEMPLO 5

Etano-1,2-disulfonato de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-
15 5-mercaptometilpiridinio)

Una mezcla de 0,1 moles de disulfuro de bi(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metilo), 0,2 moles de cinc en polvo, 0,35 moles de ácido etano-1,2-disulfónico y 200 ml de agua se calienta en un baño de vapor durante unas 6 horas, en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción,
20 se filtra y se concentra a vacío. Extrayendo el residuo con 100 ml de metanol hirviendo, filtrando y enfriando el filtrado, se obtiene el producto del título.

25 Empleando un procedimiento esencialmente igual al descrito en los Ejemplos 3, 4 o 5, pero sustituyendo el ácido etano-1,2-disulfónico allí utilizado por una cantidad

1 equimolecular de los ácidos alcanodisulfónicos o por dos
cantidades equimoleculares de los ácidos alcanosulfónicos
descritos en la Tabla II anterior, se obtienen las corres-
pondientes sales de adición de ácido descritas en la Tabla
5 II, de acuerdo con la Ecuación II.

EJEMPLO 6

(1) Tabletas. Se preparan 10.000 tabletas raya-
das para uso oral, conteniendo cada una 500 mg de ingredien-
te activo, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>g</u>
Etano-1,2-disulfonato de bi(5-mercap- topiridoxina)	5000
Almidón, Farmacopea de Estados Unidos	350
Talco, Farmacopea de Estados Unidos	250
15 Estearato cálcico	35

El etano-1,2-disulfonato de bi(5-mercaptopyridoxina)
pulverizado se granula con un 4 % en peso/volumen de una solu-
ción acuosa de metilcelulosa de la Farmacopea de Estados Uni-
dos (1500 cps). A los gránulos secos se agrega una mezcla de
20 los restantes ingredientes y la mezcla final se comprime en
tabletas del peso apropiado.

(2) Cápsulas. Se preparan 10.000 cápsulas de gela-
tina dura de dos piezas para uso oral, conteniendo cada una
250 mg de etano-1,2-disulfonato de bi(5-mercaptopyridoxina),
25 a partir de los siguientes ingredientes:

1		g
	Etano-1,2-disulfonato de bi(5-mercap- topiridoxina)	2500
	Lactosa, Farmacopea de Estados Unidos	1000
5	Almidón, Farmacopea de Estados Unidos	300
	Talco, Farmacopea de Estados Unidos	65
	Estearato cálcico	25

El etano-1,2-disulfonato de bi(5-mercaptopiridoxi-
na) pulverizado se mezcla con la mezcla de almidón-lactosa
seguido del talco y el estearato cálcico. La mezcla final
se encapsula después en la forma habitual. También se pre-
paran cápsulas conteniendo 10, 25, 50 y 100 mg de etano-1,2-
disulfonato de 5-mercaptopiridoxina empleando 100, 250, 500
y 1000 g en lugar de 2500 g en la formulación anterior.

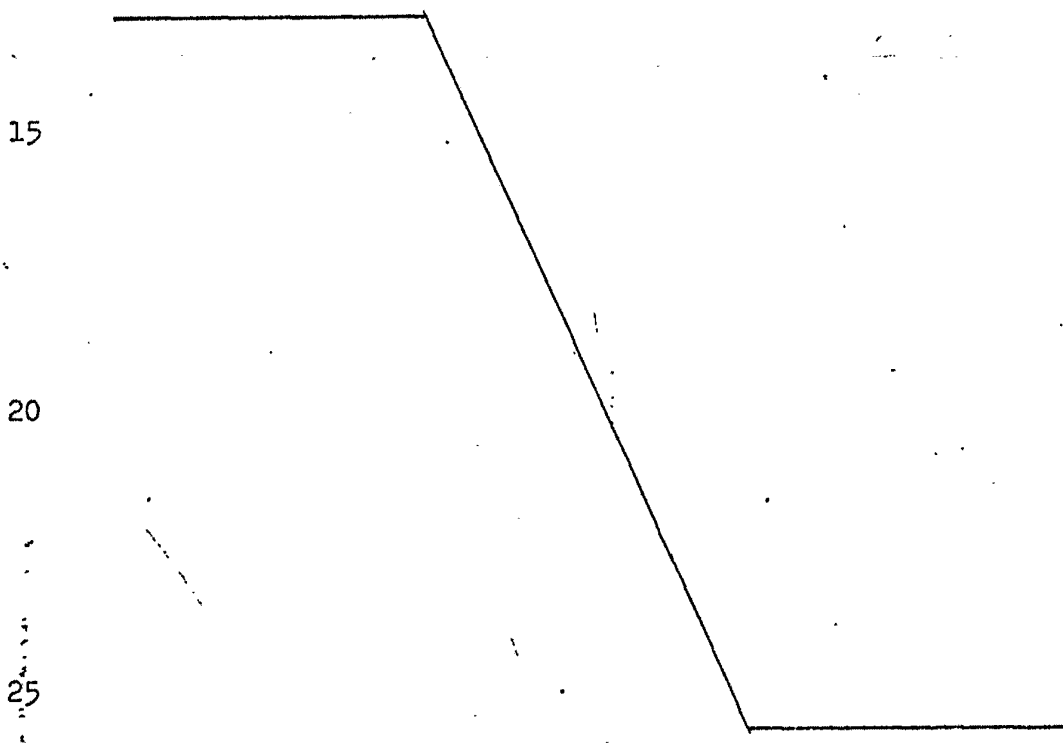
(3) Cápsulas elásticas blandas. Se preparan cápsu-
las elásticas blandas, de una pieza, para uso oral, conte-
niendo cada una 500 mg de etano-1,2-disulfonato de bi(5-mer-
captopiridoxina) en la forma habitual dispersando primero el
material activo pulverizado en aceite de maíz suficiente pa-
ra hacer el material encapsulable.

(4) Suspensión acuosa. Se prepara una suspensión
acuosa para uso oral que contiene 1 g de etano-1,2-disulfona-
to de bi(5-mercaptopiridoxina) por cada 5 ml, a partir de los
siguientes ingredientes:

25

1	Etano-1,2-disulfonato de bi(5-mercap- topiridoxina)	2000 g
	Metilparaben, Farmacopea de Estados Unidos	7,5 g
	Propilparaben, Farmacopea de Estados Unidos	2,5 g
	Sacarina sódica	12,5 g
5	Glicerina	3000 ml
	Tragacanto en polvo	10 g
	Aroma de aceite de naranja	10 g
	Colorante naranja F.D. & C	7,5 g
10	Agua desionizada, c.s. hasta	10 litros

En resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

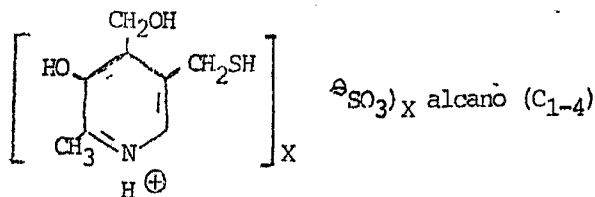


1

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de alcanosulfonatos de 5-mercaptopiridoxina de fórmula estructural:

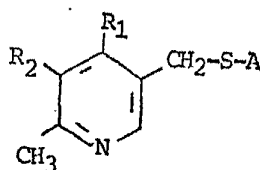
5



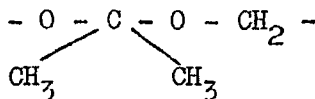
10

donde X es 1 ó 2 y alcano (C₁₋₄) es de cadena lineal ó ramificada; caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula estructural:

15

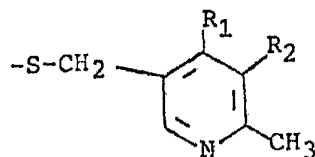


donde R₁ es -CH₂OH, R₂ es -OH o, unidos R₁ y R₂ son



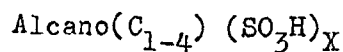
y A es -H o

20



o una sal de adición de ácido del mismo, con un compuesto de fórmula estructural:

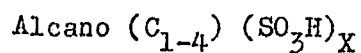
25



Handwritten mark

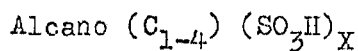
1 o una sal alcalina o alcalino-térrea del mismo, opcional-
mente en presencia de cinc en polvo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reacción tiene lugar con el compuesto de fórmula
5 estructural:



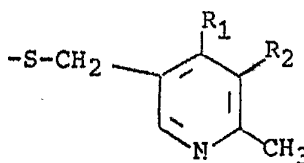
o una sal alcalina o alcalino-térrea del mismo y donde
 R_1 es $-\text{CH}_2\text{OH}$, R_2 es $-\text{OH}$ y A es $-\text{H}'$

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reacción tiene lugar con el compuesto de fórmula
estructural:



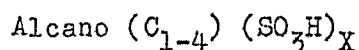
en presencia de cinc en polvo cuando A es

15

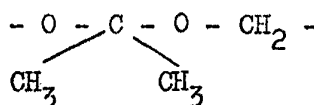


20

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la reacción tiene lugar con el compuesto de fórmula es-
tructural:



y donde R_1 y R_2 unidos son:



25

y A es $-\text{H}'$.

1 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de etano-1,2-disulfonato de bi (5-mer-
captopiridoxina), caracterizado por tratar un hidrohalaro
de 5-mercaptopiridoxina con etano-1,2-disulfonato de di
5 (metal alcalino).

 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de etano-1,2-disulfonato de bi(5-mer-
captopiridoxina), caracterizado por tratar el disulfuro
de bi-(2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino {4,5-c} piridil-5-metilo)
10 con ácido etano-1,2-disulfónico, en presencia de cinc en
polvo.

 7. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de etano-1,2-disulfonato de bi(5-mer-
captopiridoxina), caracterizado por tratar la 5-mercapto-
15 metil-2,2,8-trimetil-4H-m-dioxino {4,5-c} piridina con áci-
do etano-1,2-disulfónico.

 8. Un procedimiento según la reivindicación 1,
para la preparación de etano-1,2-disulfonato de bi(5-mer-
captopiridoxina), caracterizado por tratar el disulfuro de
20 bi-(2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetilpiridil-5-metilo) con
ácido etano-1,2-disulfónico en presencia de cinc en polvo.

 9. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
25 cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ALCALOSUL-

1 FONATOS DE 5-MERCAPTOPIRIDOXINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 7 de mayo de 1.976
BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25