

203688

26



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

P A T E N T E
D E

203688

I N V E N C I O N

- por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO FACILMENTE SOLUBLE, A BASE DE TEOFILINA Y 3-AMINOMETILPIRIDINA", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & C^{ie.}, de Basilea (Suiza)

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Se ha establecido que la teofilina forma un compuesto incoloro con la 3-aminometilpiridina. Este compuesto cristalizado contiene 3 moles de teofilina y 2 moles de 3-aminometilpiridina y se reblandece a 155-160°C., sin que se pueda, no obstante, observar ningún punto de fusión característico en un tubo capilar abierto, puesto que la 3-aminometilpiridina se volatiliza al calentarse. Cuando se introduce el compuesto en agua de un pH inferior a 8, el mismo es parcialmente hidrolizado con separación de teofilina; soluciones acuosas estables pueden obtenerse, no obstante, adicionando 3-aminometilpiridina libre, o respectivamente, aumentando el pH hasta 8,3.

- Se deduce de experimentos sobre el corazón de gato sobre viviente, aislado, que el compuesto según el invento presenta una acción coronaria reforzada en relación con la teofilina.
15. Se puede preparar soluciones acuosas concentradas del

203688



compuesto en cuestión, soluciones utilizables tanto para la aplicación por vía bucal, como para la aplicación parenteral. A este efecto, puede abstenerse de adicionar los usuales coadyuvantes de solución, que por una parte actúan como sustancia de lastre, pudiendo, por la otra, dar lugar a reacciones secundarias farmacológicas o clínicas indeseables.

5.

EJEMPLO 1.

40 partes en peso de teofilina exenta de agua de cristalización, son disueltas en 160 partes en peso de 3-aminometilpiridina, de preferencia, calentando ligeramente. Si se deja reposar en frío y si se siembra, se forma un compuesto cristalizado en forma de agujas, el cual consiste en 3 moles de teofilina y 2 moles de 3-aminometilpiridina.

10.

El compuesto es separado de la lejía madre, bajo exclusión de dióxido de carbono y humedad.

15.

La lejía madre adherente puede ser eliminada, ya sea dejando reposar sobre arcilla en un desecador al vacío, en presencia de hidróxido potásico, ya sea por lavado con retralina, y aclarando con éter de petróleo, o éter.

20.

Por adición de una nueva cantidad de teofilina a la lejía madre, es obtenido un nuevo rendimiento del compuesto. Tal como ha sido indicado más arriba, el compuesto incoloro que consiste en 3 moles de teofilina y en dos moles de 3-aminometilpiridina, se reblandece entre 155 y 160°C., sin que fuese posible observar un punto de fusión limpiamente definido; si se mantiene el compuesto en el vacío, cuidándose de efectuar una constante aspiración mediante bomba de chorro de agua, se convierte por desagregación en un nuevo compuesto, conteniendo 2 moles de teofilina y 1 mol de 3-aminometilpiridina; este nuevo compuesto se reblandece entre 165-170°C.

25.

30.

203688



EJEMPLO 2.

5. 22 partes en peso de teofilina conteniendo 1 mol de agua de cristalización, o una cantidad equivalente de teofilina anhidra, son suspendidas en 66,95, o respectivamente, 74,6 partes en peso de agua recién hervida, adicionando, seguidamente, 19,86 partes en peso de 3-aminometilpiridina. Se forma una solución límpida ($d_{40}^{22} = 1.086$) que contiene un 20 por ciento de teofilina anhidra y que constituye un excelente medio de aplicación parenteral de la teofilina.

10. La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes de realización que las indicadas a título de ejemplo, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba, empleando los medios, proporciones y temperaturas más adecuados a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

20. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 68.076, de fecha 28 de mayo de 1951, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

25. 1ª.- Procedimiento para la preparación de un compuesto fácilmente soluble en el agua, a base de teofilina y 3-aminometilpiridina, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar teofilina con 3-aminometilpiridina.



203688 26

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar teofilina con 3-aminometilpiridina en exceso y que se separa el compuesto precipitado de la lejía madre.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se trata teofilina en presencia de agua con una cantidad de 3-aminometilpiridina equivalente a $2/3$ de mol.

10. 4ª.- Procedimiento para la preparación de un compuesto fácilmente soluble en el agua, a base de teofilina y 3-aminometilpiridina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cuatro hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15. Madrid, a 26 de mayo de 1952.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cía.

p.a.

DE SERN MIRALLES
P. F.