

- PRIMER CERTIFICADO DE ADICION -

CIBA. Case 3370.

22564



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente
"principal nº 210.421 concedida en 21 de Septiembre de
"1954, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA
"SUBSTANCIA ACTIVA PURA".

SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, entidad suiza,
domiciliada en BASILEA, Suiza.

- La presente invención se refiere a un perfeccionamiento del procedimiento para la obtención de reserpina en forma pura de las plantas de la clase Rauwolfia, de acuerdo con la patente principal n  210.421 (Case 3005/3006/E). De acuerdo con lo reivindicado en ésta, se extrae, entre otras cosas, material de la raiz de estas plantas utilizando para ello agentes disolventes ligeramente polares o no polares solo parcialmente mezclables con agua y aislando el alcaloide de los extractos obtenidos. Se ha descubierto ahora,
- 5.
- 10.

225646



15. que se puede obtener la reserpina en forma más ventajosa si el material de la raíz de plantas de la clase rauwolfia con un contenido total de agua de por lo menos 25%, calculado sobre el peso seco, se extrae con los agentes disolventes mencionados.

20. Con respecto al procedimiento hasta ahora utilizado, en el cual se trabajaba siempre con material vegetal secado a la atmósfera, que contenía aproximadamente 15% de agua, ofrece la presente invención la gran ventaja de obtenerse la reserpina en mayor cantidad generalmente en casi el doble. Así se obtiene, por ejemplo, con la extracción con benzol de determinado material de raíz, seco a la atmósfera, solamente 0,13% de reserpina, mientras que de un material que contenga aproximadamente 35% de agua se obtiene 0,64 %.

25. De acuerdo con el presente procedimiento, se parte principalmente de material finamente molido o desmenuzado de rauwolfia serpentina Benth., o también de rauwolfia inebrians, rauwolfia vomitoria Afz., rauwolfia mombasiana, rauwolfia indecora, rauwolfia tetraphylla, rauwolfia cubana, rauwolfia canescens o rauwolfia hirsuta, siendo preferible utilizar el polvo de la corteza de la raíz. Este material de la raíz posee una gran capacidad de absorción para el agua y contiene, en estado seco a la atmósfera, aun aproximadamente 15% de agua, calculado sobre su peso seco. Añadiendo agua se pone a su contenido total de agua, el cual está en la zona comprendida entre, por lo menos 25%, y la saturación máxima del material de raíz con agua, que se encuentra preferentemente en 35-100 %. En ensayos de laboratorio, se ha podido

30.

35.

40.



- comprobar que esta última corresponde a un contenido de agua total de aproximadamente 300 %. El agua excesiva, no absorbida por el material de raíz se retira por el agente de extracción durante la extracción y no tiene influencia alguna sobre el desarrollo del proceso.
45. Como agentes disolventes ligeramente polares o impolares solo parcialmente mezclables con agua, se utilizan preferentemente hidrocarburos halogenados, como cloroformo, cloruro de etileno, cloruro de metileno
50. o tricloroetileno, o hidrocarburos como benzol, ciclohexano, metilciclohexano, éter isopropílico o éster acético o mezclas de ellos.
- Resultados especialmente favorables se obtienen si del material de raíz desmenuzado se extraen, antes de proceder a la extracción con el disolvente antes mencionado, la mayor parte de las materias grasas, por ejemplo, con un hidrocarburo alifático saturado, preferentemente hexano. Este se efectúa ventajosamente extrayendo durante 4-6 horas del material seco al aire.
55. De los extractos obtenidos de acuerdo con esta invención se puede aislar la reserpina por métodos en sí ya conocidos. Así, pues, por vaporización de los extractos y recristalización de los residuos de disolventes, como hidrocarburos, alcoholes o cetonas, por ejemplo, etanol, metanol o acetona, o mezclas de los mismos, preferentemente metanol-hexano o metanol solo, se puede obtener ésta en forma pura, especialmente después de filtrar las soluciones por un agente de absorción, como óxido de aluminio, o tierra diatómea. Se puede conseguir una ventaja especial si los extractos brutos obtenidos,
- 60.
- 65.
- 70.

225646



- por ejemplo, se ponen alcalinos con un poco de amoniaco, se vaporizan hasta aecar y se recristalizan después. Tambien se pueden separar los extractos en un agente de absorción, preferentemente por cromatografía, en
75. uno de mediana fuerza, como óxido de aluminio moderadamente activo, ácido silícico, tierra diatómea u otro silicato y después eluyendo la reserpina con benzol, mezclas de petroléter-benzol o benzol-acetona. Cristaliza en presencia de poca acetona o metanol en forma espontánea
80. y se puede someter a una ulterior limpieza, por ejemplo, recristalizando de acetona caliente, etanol, de una mezcla de cloroformo-éter o, preferentemente, de metanol.

- La invención está descrita en los ejemplos a continuación. Las temperaturas se han indicado en grados Celsio. Los puntos de fusión se han determinado en tubitos evacuados en bloque. De esta manera suben los puntos de fusión ,con relación a los determinados en tubitos abiertos, en aproximadamente 10 - 15°.
- 85.

90. EJEMPLO 1.

- 50 g. de corteza molida de raiz de rauwolfia vomitoria se mezclan con 50 cm³ de agua y se extrae al reflujo durante 15 horas con benzol. Se vaporiza la solución en vacío y se obtienen 2,3 g. de residuo que, mezclado con metanol hexano (3 : 1), cristaliza casi momentáneamente en finas agujas. (F del cristalizado bruto = 262-264°). El cristalizado bruto se disuelve en aproximadamente 20 cm³ de benzol/acetona (4:1) y se filtra a través de una columna de 5 g. de óxido de aluminio. Vaporizando la solución y cristalizando de
- 95.
- 100.



metanol se obtienen 330 mg. de reserpina incolora (F = 273-274^o) (Rendimiento: 0,66%) Elaborando toda la lejía madre se puede aumentar el rendimiento a aproximadamente 0,7%.

105.

EJEMPLO 2.

Se mezclan 50 g. de corteza de raíz molida de rauwolfia vomitoria con 50 cm³ de agua y se extrae al reflujo con tetraclorocarbono durante 15 horas. La solución se vaporiza en vacío obteniéndose 1,2 g. de

110.

residuo que, al mezclarle con mezcla de metanol-hexano (3:1), cristaliza casi momentáneamente. Se filtra el cristalizado bruto a través de una columna de 5 g. de óxido de aluminio y después de vaporizar la solución y cristalizar de metanol se obtienen 340 mg. de

115.

reserpina del F = 264-265^o. De las lejías madres se puede obtener aún una pequeña cantidad.

EJEMPLO 3.

50 g. de corteza de raíz molida de rauwolfia vomitoria se mezclan con la cantidad de agua señalada en la tabla y se extrae durante 15 horas con benzol o tetraclorocarbono, al reflujo. Se vaporiza la solución de extracción en vacío hasta secar y se cristaliza añadiendo una mezcla de metanol-hexano (3:1). El

120.

cristalizado se filtra en vacío después de 3 horas,

125.

la lejía madre se reduce y se deja reposar durante otras 5 - 16 horas. Después se disuelven los cristales en bruto reunidos en 5-10 veces su cantidad de una mezcla de benzol acetona (4:1) y se filtra a través de 10 veces su cantidad de óxido de aluminio moderadamente

130.

activo. Lavando con otros 100 - 150 cm³ de la misma



mezcla se eluye toda la reserpina. Se vaporiza en vacío hasta secar y el residuo se mezcla para su cristalización con metanol. Después de 1 - 2 horas se filtra en vacío y el cristalizado se lava con poco metanol y éter.

135.

De esta manera se obtienen cristales prácticamente incoloros del F = 270 - 275°. De las lechías madres se pueden obtener aún pequeñas cantidades de cristalizado.

Al utilizar tetraclorocarbono como agente de extracción se obtienen los siguientes rendimientos:

140.

Cantidad de agua añadida	0%	30%	50%	100%	300%
Rendimiento en reserpina	0.13%	0.64%	0.68%	0.65%	0.64%

Con benzol se obtienen los siguientes rendimientos:

145.

Cantidad de agua añadida	0%	100%	300%
Rendimiento en reserpina	0.34%	0.66%	0.44%

Por regla general, la botella de extracción no contiene fase acuosa. Solamente con un contenido total de agua del material de raíz de aproximadamente 300% se separa del benzol una pequeña cantidad como capa acuosa inferior.

150.

EJEMPLO 4.

80 g. de corteza de raíz molida de rauwolfia vomitoria se extraen en el extractor al reflujo durante 5 horas con 300 cm³ de hexano y a continuación y después



155. de añadir 80 cm³ de agua (neutral) se extrae durante 10 horas con benzol. (Ensayo o sin hexano). Entonces se mezcla de solución de extracto (solamente en ensayo b y c) con 1. cm³ de solución de amoniaco concentrada y se vaporiza en vacío hasta secar. El residuo seco se cristaliza de una mezcla de 3 partes de metanol y 1 parte de hexano. Los cristalizados en bruto se filtran a través de 10 - 15 veces su cantidad de óxido de aluminio moderadamente activo y a continuación se cristaliza de metanol. Se obtienen los siguientes resultados:

a	con hexano	Vaporización sin NH ₃	Cristales en bruto 580 mg.	Cristales puros 390 mg.	Rendimiento 0,49%
b	con hexano	con NH ₃	1050 mg.	675 mg.	0,85%
c	sin hexano	con NH ₃	1610 mg.	700 mg.	0,88%

170. EJEMPLO 5.

- 80 g. de corteza de raiz molida de rauwolfia vomitoria se extraen durante 3-4 horas en el extractor de reflujo con 300 cm³ de hexano. Después se mezcla la droga con 80 cm³ de agua y se extrae al reflujo durante 10 horas con 500 cm³, con uno de los disolventes mencionados en la tabla indicada a continuación. La solución de extracto se vaporiza en vacío hasta secar y el residuo se cristaliza añadiendo metanol/hexano (3:1). Los cristales en bruto obtenidos de esta manera se filtran como se ha descrito en el ejemplo 3 a través de óxido de aluminio y los residuos se cristalizan de metanol. El cristalizado puro funde entre 270 - 275°.

225646



Agente de extracción	Benzol	Eter iso-propilico	Ciclohexano	Metilo-ciclo hexano
Cristalizado bruto	450 mg.	315 mg.	185 mg.	250 mg.
Cristalizado puro	330 mg.	260 mg.	140 mg.	190 mg.

EJEMPLO 6.

50 g. de raiz molida de rauwolfia vomitoria se rocian con 50 cm³ de una solución de sosa al 7% y se extrae durante 6 horas al reflujo con 300 cm³ de benzol. Después de vaporizar la solución queda un residuo de 1,1 g. de una resina de color naranja. Esta se cromatografía en 30 g. de óxido de aluminio moderadamente activo, obteniéndose de los eluados de benzol/acetona (4:1), 0,065 g. de reserpina pura. Rendimiento: 0,13%.

190.

195.

Una extracción efectuada en idéntica forma, pero en la cual en lugar de solución de sosa se utilizan 50 cm³ de agua, dá 1,08 g. de extracto bruto y 0,11 g. de reserpina pura. Rendimiento 0,22 %.

200.

EJEMPLO 7.

80 g. de corteza de raiz molida de rauwolfia vomitoria se desengrasan, como descrito en el ejemplo 5, con hexano. Después se mezcla el producto de la extracción con 80 cm³ de solución de amoníaco concentrada (25%) y se extrae con 500 cm³ de benzol al reflujo durante 10 horas. La solución del extracto se vaporiza en vacío hasta secar y el residuo se cristaliza de metanol/hexano (3:1). Se obtienen 0,31 g. de un extracto bruto muy impuro, que, filtrado a través de 6 g. de óxido de aluminio moderadamente activo, dá 0,19 g. de reserpi-

205.

210.

19 DIC 1955
225646
5 CENTIMOS
REPUBLICA ARGENTINA

na pura.

Una extracción efectuada en forma idéntica pero utilizando en lugar de solución de amoníaco 80 cm³ de agua destilada dá 0,45 g. de cristalizado bruto y 0,33 g. de reserpina pura.

N O T A

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 hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 7 de enero de 1955, n^o 14.579, acogiéndose, por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Primer Certificado de Adición en España: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n^o 210.421 concedida en 21 de Septiembre de 1954, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA SUBSTANCIA ACTIVA PURA"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:

1^a.- Mejoras en el procedimiento para la obtención de una substancia activa pura, reserpina pura, por extracción de material de raíz de las plantas de la clase rauwolfia utilizando para ello agentes disolventes ligeramente polares o impolares, solo parcialmente mezclables con agua y aislamiento de la reserpina de los extractos obtenidos según el procedimiento descrito en la patente n^o 210.421 principal, caracterizándose porque el material de la raíz de planta de

790



la clase rauwolfia, con un contenido total de agua de por lo menos 25%, calculado sobre el peso seco, se extrae con los agentes disolventes mencionados.

240. 2ª.- Mejoras, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se parte de material de raíz con un contenido total de agua de 35 - 100% calculado sobre el peso en seco.

245. 3ª.- Mejoras, según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se parte de polvo de la corteza de las raíces de plantas de la clase rauwolfia.

4ª.- Mejoras, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizándose porque el material de raíz se trata antes de la extracción con un hidrocarburo alifático saturado.

5ª.- Mejoras, según reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizándose porque el material de raíz se trata antes de la extracción con hexano.

255. 6ª.- Mejoras, según reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizándose porque los extractos en bruto obtenidos se ponen alcalinos con poco amoníaco, se vaporizan hasta secar y del residuo se aísla la reserpina.

260. 7ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 210.421 concedida en 21 de Septiembre de 1954, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA SUBSTANCIA ACTIVA PURA"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 DIC 1955
C I B A, Sociéte Anonyme.