

262818



PATENTE DE INVENCION

Ref: 38303.

27/10/1900

Memoria Descriptiva

262818

sobre:

"Procedimiento para la obtención de visnaga".

=====

*Solicitante:* PIRES & MOURATO VERMELHO, LIMITADA, entidad portuguesa,  
residente en:  
Rua de Bernardo Lima, Nos. 50 a 64, Lisboa, Portugal.

=====

La presente invención tiene por objeto un proceso de obtención de visnaga por extracción de la *Ammi visnaga* L. (*Lam*), umbelífera espontánea de toda la región mediterránea.

5. La visnaga es químicamente un diéster de un



262818

glicol cumarínico BENCZE, W., HALPERN, O. y SCHMID, H. -Experientia, 12, 137 (1956) y RALHA, A.C. y TEIXEIRA, A. P. -Rev. Portuguesa Quím., 1, 305 - 329 (1958)7.

- Desde hace largo tiempo la solicitante viene dedicando sus estudios a la obtención de la visnaga en cantidades industriales, habiéndole permitido el producto obtenido realizar los primeros estudios completos farmacológicos y terapéuticos que vinieron a demostrar la utilidad de la droga para el tratamiento de la angina de pecho.
5. 10.

En los estudios farmacológicos, la visnaga demostró poseer una acción notable en la dilatación de las coronarias. En efecto, se comprobó que era de 6 a 8 veces más activa que la quelina, a su vez 4 a 5 veces más activa que la aminofilina PERES GOMES, F. -J. Soc. Ciencias Médicas, 120 (1956) y Compt. rend. Soc. Biol., 149, 1831 (1955)7.

15.

La acción antiespasmódica de la visnaga sobre diversos órganos de musculatura lisa es considerablemente superior a las de la papaverina y la quelina. PERES GOMES, F. -Compt. rend. Soc. Biol., 149, 1831 (1955)7.

20.

En la práctica médica se ha utilizado la visnaga para el tratamiento de la insuficiencia coronaria. Los resultados obtenidos permiten atribuirle notable eficacia, superior a la de los dilatadores coronarios de uso corriente y con la ventaja de ser mejor tolerada por el organismo BETTENCOURT y otros, -J. Médico, 27, 763 - 771 (1955) y Presse Médicale, 64, 1468 (1956)-, BETTENCOURT y PRISTA MONTEIRO -Med. contemporânea, 73, 521 - 532 (1955)- y BETTENCOURT-L'Hôpital, No. 690 Ene-

25. 30.



262818

ro (1959)-7

- Los estudios sobre toxicidad y la experimentación clínica mostraron la inocuidad y la excelente tolerancia del medicamento. Así, mantenida la administración en las dosis terapéuticas durante meses e incluso años, no se observaron ningunas acciones accesorias atribuibles al medicamento PERES GOMES - J. Soc. Ciências Médicas, 120 (1956)-7.

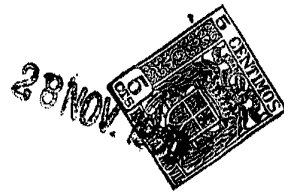
- Conforme demostraron SMITH, HOSANSKY y BYWATER,
10. Abstr. of Paper 126th Meeting American Chemical Soc., Nueva York, Sept. 12-17 (1954)7, la visnaga cruda descrita por SAMAN, Quart. J. Pharm. Pharmacol., 14 (1931)7, estaba constituida por tres sustancias análogas que diferían apenas en uno de los ácidos que esterifican el glicol cumarínico. Uno de estos tres compuestos de que está formada la visnaga es el principal; sin embargo, la existencia de pequeñas cantidades de los otros dos, así como de componentes de solubilidad aproximada, hace extraordinariamente difícil el aislamiento de la visnaga y
15. obliga a un trabajo previo de purificación sin el cual el rendimiento es bajo.
- 20.

Con el proceso objeto de la presente solicitud de patente, en las últimas fases de la operación que precede a la cristalización, la visnaga se encuentra ya con

25. un grado de pureza del 80 al 85 %, lo que constituye un nuevo resultado práctico industrial sorprendente.

Según el proceso objeto de esta solicitud, la totalidad de la planta o partes de ellas son extractadas, después de una conveniente división, en frío o en caliente, con un disolvente polar (metanol, etanol, etc.) o con

30.



262818

una mezcla de hidrocarburos alifáticos (exano preferentemente), utilizando el equipo convencional para este tipo de operación. Si fuese conveniente, las partes de la planta pueden experimentar otros tratamientos preparatorios además de la división, como secado, cocción, etc.

- 5.

En el caso de usarse un disolvente polar, el extractado obtenido es concentrado, diluido con agua si fuese necesario, extrayéndose el líquido homogéneo o heterogéneo obtenido con una mezcla de hidrocarburos alifáticos (exano preferentemente). El residuo hidroalcohólico puede proporcionar quelina, visnagina, quelolglucósido e incluso alguna visnaga, siendo tratado con cloroformo según procesos ya conocidos.

10.

15. Tanto el extracto de hidrocarburos alifáticos obtenido directamente por ataque de la planta como el obtenido mediante el tratamiento de la fase hidroalcohólica descrito en el párrafo anterior, contienen visnaga al lado de una cantidad menor de otros principios activos. Para separarse la visnaga se trata la fase de hidrocarburos por extracción a contracorriente, usando como disolvente una solución de metanol en agua, cuya concentración puede variar entre cerca del 50 al 90 % aproximadamente. Se puede concentrar previamente la fase de hidrocarburos por evaporación de ellos hasta obtenerse una concentración conveniente, de acuerdo con los volúmenes usados previamente. Si se evaporase eventualmente todo el disolvente, se fracciona idénticamente el concentrado por extracción en contracorriente utilizando como disolvente una solución de metanol en
- 20.
- 25.
- 30.



262818

agua, cuya concentración puede variar entre el 50 y el 90%, y exano; podrá resultar ventajoso en este caso, usando el mismo par de disolventes, emplear una técnica de extracción fraccionada en contra-corriente.

5. La solución metanólica, rica en visnaga y quelina, obtenida en la extracción a contracorriente anterior, es diluida con agua, si conviniese, y sometida nuevamente a un tratamiento de extracción a contracorriente utilizando un segundo disolvente que puede ser
10. tetracloruro de carbono, tricloroetileno, éter isopropílico, benceno-exano, etc. En ciertos casos, cuando el contenido de sustancias inertes en la solución metanólica sea relativamente elevado, conviene usar una técnica de extracción a contracorriente fraccionada, preferentemente por cargas.
- 15.

- Para la realización práctica de las extracciones a contracorriente referidas puede utilizarse el equipo conocido en la industria química, como mezcladores-decantadores, columnas, centrifugadoras, etc., pudiéndose realizar la operación continua o discontinuamente.
- 20.

- En cualquiera de los casos, se obtiene una fase hidroalcohólica, rica en quelina, de la que se separa esta sustancia mediante cualquiera de los procesos ya conocidos. La otra fase, rica en visnaga, es decolorada, si así conviene, con carbón activo, preferentemente por contacto múltiple o haciéndola pasar a través de una columna de altura conveniente. La concentración preferentemente bajo presión reducida, de este líquido
25. conduce a un residuo que puede recristalizarse de disol-
- 30



ventes apropiados (éter, benceno, metanol, etanol, con adición subsiguiente de exano o de otras fracciones leves de petróleo); también puede efectuarse la cristalización con ayuda de un solo disolvente como el tetracloruro de carbono o el metanol.

5.

Las aguas madres de las recristalizaciones, empobrecidas en visnaga, pueden ser tratadas convenientemente evaporando el disolvente y fraccionando el residuo mediante una técnica de extracción fraccionada a contracorriente por cargas, utilizando una solución acuosa de metanol y tetracloruro de carbono como disolventes.

10.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

15.

Ejemplo I

En un extractor discontinuo se extractaron 250 kilos de paja completa de Ammi visnaga L. (Lem.) (tallos y umbelas) convenientemente dividida hasta una granulometría media de 0,8 a 0,85 mm. aproximadamente, con 750 litros de exano. Al cabo de 24 horas se destilaron 525 litros de extracto y se lavó la paja tres veces con 250 litros de exano, obteniéndose cerca de 700 litros de exano de lavado (que sería usado en la extracción de una carga siguiente de paja). El exano retenido en la paja (cerca de 300 litros) fué recuperado inyectando en la carga húmeda una corriente de vapor de agua a una presión aproximada de  $1,5 \text{ kg/cm}^2$ , condensándose los vapores y separando el exano del agua en un decantador. De esta manera se recuperó la casi totalidad del exano. Los 525 litros de extracto de exano obtenido

20.

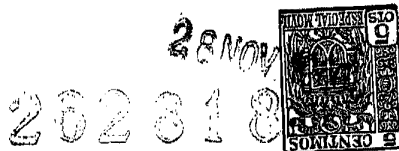
25.

30.



232318

- fueron extraídos en una batería de tres mezcladores-decantadores con una solución de metanol-agua al 90% por peso, a contracorriente en cinco velocidades usando una relación de disolventes de 3:1. El extracto metanólico (cerca de 175 litros) fué diluído con agua destilada hasta un 60 % de metanol por peso y centrifugado, obteniéndose de 10 a 15 litros de solución de aceite en exano y cerca de 240 litros de extracto metanólico diluído.
5. Este fué extraído en una batería de dos mezcladores-decantadores por contracorriente con tetracloruro de carbono usando una relación de disolventes igual a 3:1. Se obtuvieron 100 litros de extracto de tetracloruro de carbono, que fué decolorado tres veces con carbón y seguidamente concentrado por destilación a presión normal hasta el 5 % de su volumen inicial. El concentrado fué enfriado hasta producirse la cristalización. Los cristales separados pesaban 960 g; concentrando la solución de tetracloruro de carbono y enfriándola se obtuvieron 240 g más de visnaga, que recristalizados del mismo disolvente dieron 105 g de producto. Por el mismo proceso se obtuvieron 162 g más de visnaga; así, en conjunto se obtuvieron 775 g de visnaga, de punto de fusión de 80 a 86° C (3,1 % de rendimiento en relación con la materia prima).
10. Ejemplo II
15. En un extractor discontinuo fueron extraídos durante 48 horas 250 kilos de frutos de Ammi visnaga L. (Lam.) convenientemente divididos hasta una granulometría media aproximada a 0,45 - 0,50 mm. con 600 litros de alcohol etílico y seguidamente con tres frac-
- 20.
- 25.
- 30.



- ciones más de 250 litros cada una de dicho alcohol, obteniéndose de 600 a 700 litros de extractos y de 400 a 500 litros de alcohol de lavado (que sería usado en la extracción de una carga siguiente de frutos). El alcohol retenido en los frutos fué recuperado inyectando en la carga húmeda una corriente de vapor de agua a presión aproximada a  $1,5 \text{ kg/cm}^2$ , condensándose los vapores y rectificando la solución alcohólica obtenida por destilación. De este modo se recuperó una gran parte del disolvente adherido al polvo de los frutos. Los 600 a 700 litros de extractos obtenidos fueron concentrados hasta el 20 % de su volumen inicial y el concentrado fué diluído con igual volumen de agua destilada. Esta solución fué extraída seguidamente por contacto múltiple con exano en una batería de tres mezcladores-decantadores usando una relación de disolvente igual a 2:1. Las fases acuosas se destinaron a la producción de quelina y el total de las fases orgánicas (cerca de 120 litros) fué extraído en una batería de tres mezcladores-decantadores, por contracorriente en 5 velocidades, con una solución de metanol-agua al 90 % por peso, usando una relación de disolventes igual a 3:1. El extracto metanólico (cerca de 50 litros) fué diluído con agua destilada hasta el 60 % de metanol por peso y centrifugado, obteniéndose de 7 a 8 litros de solución de aceite en exano y cerca de 60 litros de extracto metanólico diluído. Este fué extraído en una batería de dos mezcladores-decantadores, por contracorriente con tetracloruro de carbono, usando una relación de disolventes igual a 3:1. Se obtuvieron cerca de 40 litros
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.
  - 30.



232818

- de extracto de tetracloruro de carbono, que se concentró por destilación a presión normal a cerca del 5 % de su volumen inicial. La mitad del concentrado fué enfriada hasta obtenerse la cristalización y se separaron los cristales, que pesaron 300 g. Se disolvieron estos cristales en metanol y se cromatografiaron en una columna de gel de sílice, obteniéndose un eluido que se evaporó hasta secarse. El residuo fué tomado de nuevo en éter y recristalizado del éter-éter de petróleo (1:2); se obtuvieron 150 g de visnaga con punto de fusión a 80 - 84° C.
- 5.
- 10.

- De la otra mitad del concentrado se eliminó el tetracloruro de carbono con benceno y se volvió a tomar el residuo en éter etílico. Se cromatografió en una columna de gel de sílice, obteniéndose un eluido que se evaporó hasta secarse. El residuo fué tomado de nuevo en éter y recristalizado del éter-éter de petróleo (1:2). Se obtuvieron 170 g de cristales; así, en total se obtuvieron 320 g de visnaga con punto de fusión a 80 - 85° C (1,26 % de rendimiento en relación con la materia prima).
- 15.
- 20.

### Ejemplo III

- En un extractor discontinuo se extrajeron por tres veces 300 kilos de frutos de Ammi visnaga L. (Lam.) convenientemente divididos hasta una granulometría media de cerca de 0,45 a 0,50 mm, con 400 litros de exano y se recogieron 650 litros de extractos y cerca de 400 litros de exano de lavado (que sería usado en la extracción de una carga siguiente de frutos). El exano retenido en los frutos (cerca de 200 litros) fué re-
- 25.
- 30.



252818

- cuperado inyectando en la carga húmeda una corriente de vapor de agua a presión próxima a  $1,5 \text{ kg/cm}^2$ , condensándose los vapores y separando el exano y el agua en un decantador. De este modo se recuperó la casi
5. totalidad del exano. Los 650 litros de extractos de exano obtenidos fueron extraídos en una batería de tres mezcladores-decantadores con una solución de metanol-agua al 90 % por peso, por contracorriente a 5 velocidades, usando una relación de disolventes igual a 3:1.
  10. El extracto metanólico (cerca de 215 litros) fué diluído con agua destilada hasta el 60 % de metanol por peso y centrifugado, obteniéndose de 12 a 17 litros de solución de aceite en exano y cerca de 310 litros de extracto metanólico diluído. Este fué extraído en una
  15. batería de dos mezcladores-decantadores por contracorriente con tetracloruro de carbono usando una relación de disolventes igual a 3:1. Se obtuvieron cerca de 130 litros de extracto de tetracloruro, que fué concentrado por destilación a presión normal hasta el 5 % de su
  20. volumen inicial, enfriado y cristalizado como en cualquiera de los anteriores ejemplos.

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 Portugal
- 25.
  30. con fecha 5 de agosto de 1960. nº 37-468. acciéndose



262818

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 Patente de Invención por 20 años en España:

5. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE VISNAGA"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de visnaga por extracción de la Ammi visnagana L. (Lam.), caracterizado por el hecho de extraerse, a contracorriente o contacto múltiple, en frío o en caliente, la planta o partes de ella después de convenientemente preparadas y divididas, con un disolvente orgánico polar o con una mezcla de hidrocarburos alifáticos de C<sub>5</sub> a C<sub>12</sub>, y por concentrarse, si conviniese, el extracto obtenido por evaporación del disolvente.

2ª.- Procedimiento para la obtención de visnaga, según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de extraerse, en el caso de emplearse un disolvente polar, el extracto diluido con una mezcla de hidrocarburos alifáticos de C<sub>5</sub> a C<sub>12</sub>.

3ª.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el extracto o el residuo de este extracto obtenido por evaporación del disolvente es tratado por extracción a contracorriente simple o fraccionada.

4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que el sistema de disolventes a emplear es una mezcla de metanol, agua y exano.

29 NOV



262818

5. 5ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 3ª y 4ª, caracterizado por el hecho de que el extracto rico en visnaga es tratado directamente o, después de concentrado, por nueva extracción por contracorrente simple o fraccionada.
10. 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que el sistema de disolventes está constituido por un alcohol diluido con agua y un derivado halogenado de un hidrocarburo alifático.
15. 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 5ª y 6ª, caracterizado por el hecho de que el extracto rico en visnaga es decolorado con carbón activado.
15. 8ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que el tratamiento con carbón se efectúa por contacto múltiple.
20. 9ª.- Procedimiento, según la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que el tratamiento con carbón se realiza continuamente en columna.
25. 10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 7ª a 9ª caracterizado por el hecho de que las soluciones decoloradas son evaporadas a presión reducida.
25. 11ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 7ª a 9ª, caracterizado por el hecho de que las soluciones decoloradas son sólo parcialmente evaporadas.
30. 12ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 5ª y 6ª, caracterizado por el hecho de que el extractado rico en visnaga es evapora-



262818

do a presión reducida.

5. 13<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 5<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que el extracto rico en visnaga es sólo parcialmente evaporado.
10. 14<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 11<sup>a</sup> ó 13<sup>a</sup>, en el que de las soluciones concentradas se separan cristales por enfriamiento.
15. 15<sup>a</sup>.- Procedimiento, según las reivindicaciones 10<sup>a</sup> a 14<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que la visnaga cristalina o el producto amorfo pueden purificarse por recristalización de un disolvente adecuado.
15. 16<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación anterior, en el que el disolvente puede ser un derivado halogenado de un hidrocarburo alifático.
20. 17<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 15<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que se emplean mezclas de disolventes.
25. 18<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, en el que la mezcla está constituida por éter, benceno e hidrocarburos alifáticos de C<sub>5</sub> a C<sub>12</sub>.
30. 19<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 14<sup>a</sup> y siguientes, caracterizado por el hecho de que las aguas madres de las cristalizaciones empobrecidas en visnaga pueden ponerse de nuevo en circulación experimentando nueva extracción fraccionada, según las reivindicaciones 3<sup>a</sup> y siguientes ó 5<sup>a</sup> y siguientes.

28 NOV 1960



262818

5. 20ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 14 y siguientes, caracterizado por el hecho de que las aguas madres de las cristalizaciones, empobrecidas en visnaga, son sometidas a extracción fraccionada a contracorriente.

10. 21ª.- Procedimiento, según la reivindicación 20ª, caracterizado por el hecho de que el sistema de disolventes está constituido por un alcohol diluido con agua y un derivado halogenado de un hidrocarburo alifático.

15. 22ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 20ª y 21ª, caracterizado por el hecho de que las fases resultantes de la extracción, ricas en visnaga, son decoloradas y tratadas según las reivindicaciones 7ª a 13ª.

20. 23ª.- Procedimiento, según la reivindicación 22ª, caracterizado por el hecho de que se separan de las fases decoloradas y concentradas cristales de visnaga según las reivindicaciones 14ª y siguientes.

20. 24ª.- Procedimiento para la obtención de visnaga; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 NOV 1960

PIRES & MOURATO VERMELHO, LIMITADA.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEP