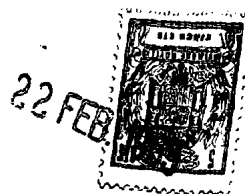


28 5353



PATENTE DE INVENCION

Dossier Nº 57

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de acetil
triptofanato de cafeina".

==.==.==.==.==

Solicitante:

A.E.C.- SOCIETE DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE,
entidad francesa, residente en Commentry (Allier),
Francia.

==.==.==.==.==

La invención tiene por objeto un procedimiento
de preparación de una nueva sal de cafeina, el acetil
triptofanato de cafeina, que presenta particularmente
una acción estimulante, sin que vaya seguida de depre
5. sión, sobre el sistema nervioso central, una acción sobre

285353

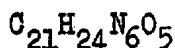
- 2 -

22 FEB

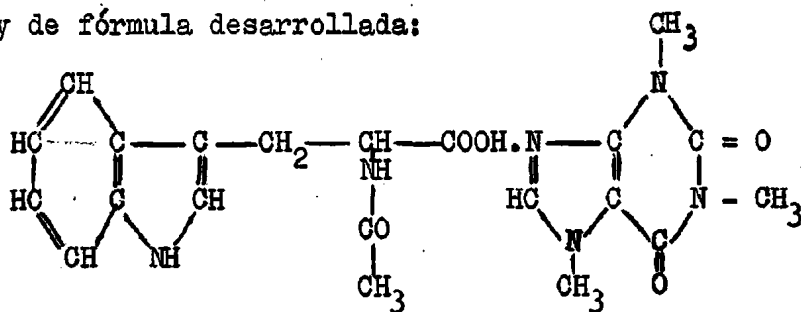


- los estados vagotónicos, sobre las hipogliceminas, una acción vasodilatadora sobre la irrigación miocárdica y renal, una acción psicotónica, una acción correctiva de los efectos secundarios de los neurolépticos, una acción antidepressiva propia y en asociación con los psicoanalépticos y los timolépticos, una acción sobre la adinamia de los ancianos y una acción sobre los grandes síndromas psiquiátricos por acción central.
- 5.

- El acetil triptofanato de cafeína, es un compuesto nuevo químicamente definido de fórmula bruta:
- 10.



y de fórmula desarrollada:



Su peso molecular es de 440,45, su composición molecular corresponde a:

- 15.
- | | |
|-------------------|---------|
| acetil triptofano | 55,91 % |
| cafeína | 44,09 % |

y su composición elemental a:

- 20.
- | | |
|-----------|---------|
| carbono | 57,26 % |
| hidrógeno | 5,49 % |
| nitrógeno | 19,09 % |
| oxígeno | 18,16 % |

El acetil triptofanato de cafeína presenta las propiedades físicas siguientes:

- 25.
- polvo cristalino blanco
 - muy poco soluble en agua fría, más soluble a 100°C (1 p. en 70 p.)

285353

- 3 -



- poco soluble en alcohol a 50° (1 p. en 120 p.), más soluble a la ebullición (1 p. en 12 p.)

- poco soluble en etanol a 95° (1 p. en 95 p.) más soluble a la ebullición (1 p. en 10 p.)

- punto de fusión: 159° C.

Según el presente invento, se prepara el acetil triptofanato de cafeína haciendo reaccionar juntas cantidades aproximadamente equimoleculares de acetil triptofano y de cafeína.

10.

Según otra característica del invento, se procede a la reacción en un medio que impida la hidrólisis. Este medio está constituido por un alcohol alifático anhidro, tal como etanol absoluto, el metanol, etc. El etanol absoluto es el preferible.

15.

A continuación se da, a título de ejemplo no limitativo, un modo de ejecución del procedimiento objeto de la presente invención.

EJEMPLO.-

20.

Se colocan en un recipiente de 5 litros de capacidad, provisto de un refrigerante a reflujo y de un dispositivo de agitación mecánica:

- acetil triptofano 615 g

- cafeína 485 g

25.

- etanol absoluto 2.500 ml

Se calienta a reflujo, gradualmente hasta la ebullición con agitación constante. Al cabo de 20 minutos se añade:

- agua 60 ml

La solución llega a ser completa. Se mantiene durante 5 minutos en ebullición. Se filtra. Se enjuaga con etanol

30.

285353

- 4 -

22 FEB 1967



absoluto. Se deja enfriar progresivamente siempre a reflujo y con agitación. Se mantiene la agitación mientras que los cristales se multiplican y se toman en una masa abundante. Se mantiene durante 24 horas a temperatura fresca. Se orea. Se lava tres veces con etanol absoluto. Se seca en una estufa a 40°. El peso obtenido es de 910 g que corresponden a un rendimiento de 82.7 %.

5.

El producto preparado puede identificarse por las reacciones siguientes:

10.

a/ en un tubo de ensayo, introducir una decena de miligramos de acetyl triptofanato de cafeina y 3 ml de una solución a 2% de para-dimetilaminobenzaldehido en ácido clorhídrico diluido a 20% (R). Agitar para disolver, luego se añaden algunas gotas de soluto concentrado de agua oxigenada (R). Se desarrolla al cabo de algunos minutos una coloración azul intensa.

15.

b/ en un tubo de ensayo se introducen una decena de miligramos de acetyl triptofanato de cafeina, 5 ml de agua y algunas gotas de amoníaco diluido (R) en cantidad suficiente para disolver la sal. Se coloca el tubo de ensayo en el baño María hirviendo. Al cabo de 5 minutos se produce una reducción intensa de nitrato de plata, con aparición de un polvo negro de plata que puede formar espejo de plata.

20.

25.

Las determinaciones cuantitativas siguientes pueden efectuarse sobre el acetyl triptofanato de cafeina para comprobar su pureza:

a) título de nitrógeno total, según la técnica del Codex Français 1949;

30.

b) un segundo método utilizado opera por acidi

205353

22 FEB



- 5 -

metría; por medio de una operación de retorno.

Una milimolécula se trata con un exceso de sosa decinormal. El exceso se titula por el ácido sulfúrico decinormal.

5. Un ml. de sosa decinormal = 0,0440 g de acetil triptofanato de cafeina.

El estudio farmacológico del acetil triptofanato de cafeina ha demostrado los resultados siguientes:

1) TOXICIDAD.-

10. La toxicidad del acetil triptofanato de cafeina se ha estudiado por vía oral en el ratón suizo de un peso medio de 20 g. y en la rata.

El producto se ha administrado en suspensión acuosa.

15. La DL_{50} calculada según el método BEHRENS y KARBBER es igual a 1,055 g. por kg. de peso corporal, en el ratón, respecto a la rata es de 1,700 g.

2) PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.-

20. El acetil triptofanato de cafeina es un excitante del sistema nervioso central, cuyo periodo de inducción es lento debido al hecho de su débil solubilidad, pero cuya acción se halla prolongada en duración.

25. Aumenta la actividad motriz del ratón y de la rata, provocando una excitación suave, pero prolongada, sin fenómenos perjudiciales característicos.

No presenta antagonismo realmente significativo con respecto al cloral, al mebubarbitol, al fenobarbital. Su acción antagonista es acaso más neta con relación al hexobarbital sódico.

30. No modifica o lo hace en cantidad muy reducida,

295353



- 6 -

la duración de la anestesia con éter.

Si no se nota diferencia sobre el choque cardíaco, por el contrario, se comprueba que el acetil triptofanato de cafeína exalta y excita la acción convulsiva de la estriquina en dosis liminar.

5.

No se comprueba con el acetil triptofanato de cafeína acción neta sobre la presión arterial o sobre el corazón.

10.

El acetil triptofanato de cafeína, presenta la ventaja sobre los excitantes habituales (bencedrina, bases xánticas y otras) de no provocar fenómenos de depresión a continuación de la fase de tonicidad y permite así una aceleración notable de recuperación de los estados depresivos tanto desde el punto de vista nervioso como muscular.

15.

Su efecto esténico se ha demostrado por la prueba de flotación respecto a la rata.

20.

Ejerce una acción correctiva sobre los efectos secundarios de los neurolépticos (clorpromacina y levopromacina) y permite debido a este hecho una recuperación de los estados depresivos provocados por estos: de aquí su interés en las curas prolongadas por los neurolépticos.

25.

Modifica poco el apetito y debido a este hecho se comporta como un medicamento tranquilizante que no presenta los inconvenientes de los excitantes habituales.

Se produce un efecto hipergliceminante transitorio después de haber ingerido acetil triptofanato de cafeína.

30.

Según estos datos, parece que el acetil triptofanato de cafeína es susceptible de desempeñar un papel

285353 22 FEB



- 7 -

importante por su acción psicotónica corrigiendo los estados asténicos y adinámicos. Permite la recuperación de los estados depresivos.

5. De estas propiedades se derivan las aplicaciones terapéuticas del acetyl triptofanato de cafeína.

Este posee una acción electivamente estimulante del sistema nervioso vegetativo y del tono mental del individuo.

10. Su administración respecto al hombre lleva consigo usualmente un aumento de las catecolaminas urinarias, que se traduce en un estímulo medulosurrenal.

Consigue así, por este mecanismo, una transformación de los azúcares sanguíneos en glucosa directamente asimilable por el tejido nervioso.

15. Bajo la excitación directa medulosurrenal e indirecta por el efecto normoglucosemiante, se exalta el tono de la substancia reticulada mesocefálica con lo que se obtiene un estímulo tímico y vegetativo del sujeto.

20. El acetyl triptofanato de cafeína descomponiéndose lentamente permite obtener un efecto retardado sin depresión secundaria, mientras que se hace excepcional una excitación cardíaca parásita.

25. El acetyl triptofanato de cafeína puede administrarse a dosis que varían entre 0,10 y 3 g por 24 horas y hasta más, determinándose solamente el límite superior por los estados clínicos pre-existentes y desarrollándose el curso del tratamiento.

30. Se hace, convenientemente, en fórmulas de dosis unitarias para la administración por vía oral, tales como

285353

22 FEB



- 8 -

5. comprimidos, granulados, sellos, etc. y para la administración rectal en supositorios, asociándose el acetil triptofanato de cafeína, en estas dosis unitarias con los excipientes o vehículos terapéuticamente administrables propios a las formas de administración consideradas.

10. Las otras vías de administración y formas farmacéuticas no se excluyen y se citarán en particular soluciones inyectables obtenidas por solubilización del compuesto en coadyuvantes apropiados. Las dosis unitarias pueden contener de 0,10 a 0,50 g alrededor de compuesto activo.

15. A título de ejemplos no limitativos, se citarán algunas fórmulas farmacéuticas del acetil triptofanato de cafeína:

1) Comprimidos:

20. a) - acetil triptofanato de cafeína 0,10
- Excipiente q.s. para un comprimido.
b) - acetil triptofanato de cafeína 0,50
- excipiente q.s. para un comprimido

2) Supositorios:

25. a) - acetil triptofanato de cafeína 0,10
- excipiente q.s. para un supositorio.
b) - acetil triptofanato de cafeína 0,50
- excipiente q.s. para un supositorio .

Las unidades medicamentosas débiles (comprimidos a 0,10 g por ejemplo), se destinan de preferencia, a la práctica corriente y se obtienen con una regularidad característica los efectos siguientes:

30. 1) Biológicamente:

285353 22 FEB

- 9 -



- a) la corrección con 1 ó 2 comprimidos por día de las hipoglicemias funcionales o hipoglicosemias, en particular cuando éstas coinciden con una proporción normal de azúcares reductores sanguíneos totales;
5. b) curvas comparativas sin y con acetil triptofanato de cafeína, han demostrado claramente el efecto adrenalina - análogo prolongado del compuesto con una perfecta tolerancia;
- c) en varios casos, como ya se ha indicado, la proporción de las catecolaminas urinarias se aumentaba;
10. d) no se ha observado efecto alguno congestivo del tipo serotonina;
- e) hay una acción vasodilatadora sobre la irrigación miocárdica y renal.
15. 2/ Clínicamente: el acetil triptofanato de cafeína:
- a) corrige los estados hipoglicémicos respecto a los estados de pequeña ansiedad y sobre todo los ciclotímicos;
- b) sostiene los sujetos de fondos vagotónicos de líneas acusadas, delgadas y por regla general hipometabólicos.
20. El mismo compuesto previene en una gran medida las jaquecas de estos sujetos en los que retarda la crisis y atenúa la intensidad;
- c) evita ciertos accidentes paracomatosos con relación al ayuno o la hipoglicosemia;
25. d) ejerce un efecto psicosedante por la afirmación de una mejor seguridad cuyo defecto crearía la angustia.
- Las unidades medicamentosas fuertes (comprimidos a 0 g.50, por ejemplo) son apropiadas sobre todo en psiquiatría.
30. En efecto, a la dosis cuotidiana de 0,50 a 2,50

285353

- 10 -



g., el compuesto presenta las actividades siguientes:

a) acción psicotónica.

b) acción correctiva de los efectos secundarios de los neurolépticos;

5. c) acción anti-deprimente propia y asociada con los psico-analépticos y los timolépticos.

d) acción en la 3ª edad: adinamia de los ancianos.

e) acción en los grandes síndromas psiquiátricos por acción central, por ejemplo, delirium tremens.

10.

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 se refiere a una solicitud de patente presentada en Francia, con fecha 22 de febrero de 1.962, nº 888.884, acogándose 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: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACETIL TRIPTOFANATO DE CAFEINA"; caracterizándose por lo siguiente:

15.

15. se refiere a una solicitud de patente presentada en Francia, con fecha 22 de febrero de 1.962, nº 888.884, acogéndose 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: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACETIL TRIPTOFANATO DE CAFEINA"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

20. que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACETIL TRIPTOFANATO DE CAFEINA"; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1ª.- Procedimiento de preparación de acetil triptofanato de cafeina, caracterizado porque se hacen reaccionar juntas unas cantidades aproximadamente equimoleculares de acetil triptofano y de cafeina.

30.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a reflujo

285353

- 11 -

22 FEB



en el seno de un disolvente que impide la hidrólisis, por lo que el acetil triptofanato de cafeina se extrae por cristalización.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el referido disolvente es un alcohol alifático anhidro.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque el expresado alcohol alifático es etanol.

10. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque se añade una pequeña cantidad de agua a la mezcla reaccional al final de la reacción antes de la cristalización.

15. 6ª.- "Procedimiento de preparación de acetil triptofanato de cafeina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid,

22 FEB. 1963

A.E.C. SOCIETE DE CHIMIE
ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE.

GÓMEZ ACEBO Y MOYER