



289312

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

COMPANIA INTERNACIONAL DE FARMACIA LABORATORIOS LANDERLAN, S.A. y  
DR. MARCELO TABAH, de nacionalidad española, residentes en Madrid  
y Barcelona respectivamente por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CITRATO DOBLE DE PAPAVERINA Y NICOTINA-  
MIDA"

- - - - -

Memoria descriptiva

El empleo terapéutico de la Papaverina por vía inyectable viene a ser bastante restringido por su poca solubilidad en el agua. En particular la sal más corriente empleada es el Clorhidrato, es bastante poco soluble. Esta última se disuelve en el agua, en la proporción de 1:40.

5 Por este motivo no es posible preparar soluciones de Papaverina con un elevado contenido de alcaloide en poco volumen de agua. Este inconveniente viene a tener especial importancia en todos aquellos casos en los que es preciso administrar grandes cantidades de Papaverina, de 0,08 hasta 0,12 por dosis inyectable, como antiespasmolítico.

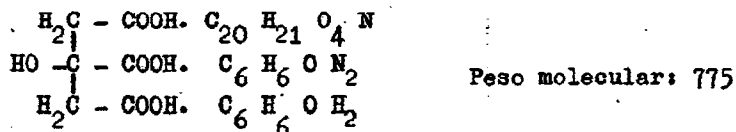
10 Además, las soluciones del Clorhidrato de Papaverina son eminentemente ácidas, con un pH de 3, cosa que irrita a los tejidos y hace la inyección muy dolorosa para el enfermo, con el consiguiente peligro de abscesos y



289312

de irritación y necrosis de los tejidos. Además el enfermo no se deja administrar las inyecciones necesarias.

Hemos podido encontrar un hecho completamente nuevo, en el sentido de que combinando la Papaverina con la Nicotinamida y el ácido cítrico, se obtiene una nueva sal, desconocida hasta ahora, denominada CITRATO DOBLE DE PAPAVERINA Y NICOTINAMIDA, con la siguiente fórmula de constitución:



Esta nueva sal contiene una molécula de Papaverina con dos moléculas de Nicotinamida químicamente combinados. Esta combinación, tal como es corriente en las ligaciones de los alcaloides con los ácidos carboxínicos se produce por adición química, reseñándole en la molécula con puntos.

Contenido en Papaverina base: 43.7%

Contenido en Nicotinamida: 31.4%

La sal obtenida tiene una gran ventaja, en el sentido de que la acción antiespasmódica de la Papaverina viene a ser reforzada por la acción vasodilatadora de la Nicotinamida, cosa que influye en gran manera para la rápida acción del producto, pudiendo administrar dosis menos grandes, ya que actúa de manera mucho más energética que la Papaverina sola.

Por otra parte, al no tener en su molécula iones inorgánicos, tal como clorhídrico, etc. no es irritante, ni dolorosa para el enfermo.

El producto se caracteriza por el hecho de que tiene una enorme solubilidad en el agua, pudiéndose hacer soluciones con un contenido de 0,10 e incluso si fuera necesario 0,20 de Papaverina por cc. además con un pH completamente neutro, cosa que no es posible conseguirlo con el clorhidrato. Análisis: se puede valorar el Nitrógeno por el sistema Keleahl, debiendo de tener el contenido de un 9% de Nitrógeno total, en caso de producto absolutamente seco a valor constante.



289312

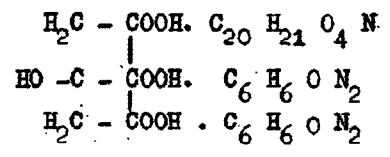
También se pueden verificar todas las reacciones clásicas de la Papaverina y de la Nicotinamida.

45 El producto se obtiene en solución acuosa y puede ser aislado de la misma por evaporación al vacío o por precipitación con disolventes apropiados.

Efectuada ya con todo detalle la descripción del objeto que constituye esta Patente de Invención, solo resta añadir que podrán ser variables todas aquellas circunstancias que no alteren la esencialidad del invento, las que quedaran igualmente comprendidas y protegidas por el presente registro.

REIVINDICACIONES  
=====

50 1). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida caracterizado por la siguiente fórmula de constitución:



55 y tener un peso molecular de 775.

60 2). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida caracterizado porque esta nueva sal contiene una molécula de papaverina con dos moléculas de nicotinamida químicamente combinadas y se produce por adición química con un contenido de papaverina base del 43.7% y en nicotinamida del 31.4%.

65 3). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida caracterizado por el hecho de que tiene una gran solubilidad en el agua, reacción neutra, falta de irritación y la ventaja de poder conseguir altas concentraciones de papaverina en un reducido volumen de agua.

70 4). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida caracterizado porque para su obtención se emplea un aparato esmaltado con doble cuerpo para calentamiento con vapor, se introduce 1 molécula de papaverina clorhidrato sólido en una solución acuosa previamente calentada de 1 molécula de citrato monosódico, se pasa continuamente gas nitrógeno con el

289312



fin de evitar descomposiciones por parte de la papaverina, la mezcla se agita durante cuatro horas, calentando a 100º C.

75 5). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida según la reivindicación 4), caracterizada porque la solución obtenida se saca del aparato, se filtra y se somete a una desecación completa al vacío, con el fin de no descomponer la papaverina y el polvo obtenido se somete a un aparato a reflujo con refrigerante y agitador a una extracción perfecta con alcohol de 96%.

80 6). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida según la reivindicación 4) y 5), caracterizado porque la solución alcohólica obtenida se trata con nicotinamida en la cantidad necesaria y se hierve durante 4 a 6 horas a reflujo y a ebullición con el fin de obtener una combinación completa.

85 7). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida según las reivindicaciones 4) a 6), caracterizado porque el producto obtenido en forma de solución alcohólica, se somete a una destilación a baja temperatura para eliminar el alcohol y el residuo se disuelve en el agua, obteniéndose una solución alcohólica apta ya para ser ampollada en inyectables y para ser debidamente usada para inyecciones.

90 8). Procedimiento de obtención de citrato doble de papaverina y nicotinamida según las reivindicaciones 4) a 7), caracterizado porque para aislar el producto en forma de polvo cristalino es preciso someterlo a un proceso de liofilización o de desecación cuidadosa a temperaturas bajas.

9). PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE CITRATO DOBLE DE PAPAVERINA Y NICOTINAMIDA.

95 Esta Memoria consta de 4 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus hojas.

Madrid 24 de Junio de 1.963