

20 FEB 1964



205377

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 16 de Enero de 1964, con el nº 295.377

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de KALI-CHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, establecida en Hans-Böckler-Alles 20, Hannover, República Federal Alemana, por:

" PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDO ISOVALERIANICO "

Es conocido, el aislar ésteres de la raíces y rizomas de la Valerianae Officinalis que contienen ácido isovalerianico. Así describen Stoll y colaboradores (Helv. Chim. Act. 46 (1957), 1205), un procedimiento, según el cual obtuvieron de 125 kgs. de raíz de valeriana un éster del ácido isovalerianico que actúa como espasmolítico, con un rendimiento de menos de 0,1%. Schultz y Eckstein (Arzneim. -Forsch. 12 (1962) 12 y 1.005) aislaron de Valeriana Wallichii un éster designado como sustancia F, con un rendimiento de menos de 0,6%, que según sus datos contenía junto con el ácido iso-

lerianico también ácido caproñico. Se sirvieron para ésto de un procedimiento de repartición complicado y no utiliza ble técnicamente.

Se encontró, ahora que es posible, de forma de-
5 sarrollable técnicamente fácil, aislar ésteres de gran va-
lor terapéutico de las raices y rizomas de especies de Va-
leriana con rendimiento considerablemente mayor y mayor
pureza cuando se acomete la extracción con disolventes li-
pofilos con adición de substancias que actúan como ácidos,
10 en un campo de pH debilmente ácido y a temperaturas bajo
30°C. Como disolventes se pueden utilizar por ejemplo hi-
drocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres,
cetónas y alcoholes, mientras que como substancias que ac-
túan como ácido se pueden añadir principalmente ácidos
15 carboxílicos de 2 a 7 átomos de carbono, especialmente
ácido acético o sus derivados ácidos, en su caso juntamen-
te con sus sales alcalinas o de amonio. La extracción se
puede acometer también solamente con las substancias que
actúan como ácido sin disolvente lipofilo, preferentemen-
20 te en mezcla con sus sales que actúan como tampón. El va-
lor del pH no debería quedar por debajo de 3 y no se debe-
ría sobrepasar una temperatura de 30°C. Por medio de las
substancias que actúan como ácido se impide visiblemente
la descomposición del éster sensible en campos de pH de-
25 bilmente ácidos, con lo que se pueden alcanzar rendimien-
tos de hasta 2% con utilización de Valeriana alemana y has-
ta del 3% con Valeriana india. La sensibilidad no usual y
la fácil descomponibilidad del éster de ácido isovaleria-
nico buscado, por alcalis y ácidos minerales o por altas
30 temperaturas, explica el hecho de que anteriormente no se

isovalerianico se agitan entonces con agua que contenga lo menos posible de alcali, hasta quedar libres de ácido, son lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas en vacío por bajo de 30°C.

5 La fracción de ester oleosa obtenida según el invento se compone de un grupo de ésteres de ácido isovalerianico difícilmente separables por cromatografía que se diferencian, según la proveniencia de la droga, en su composición cuantitativa.

10 Ejemplo: 8 kilos de droga de Valeriana inda molida fueron amasados con una disolución de 14 litros de metanol y 0,14 litros de ácido acético glacial en un percolador y se dejaron reposar durante 20 horas. Después se comenzó con la percolación, de tal forma que se añadió constantemente metanol-acético glacial (en la relación de 100 partes a una en volúmen) y se concentró el percolado continuamente en un evaporizador de escalones a 30°C.

20 Se necesitaron en total para la percolación 32,6 litros de alcohol y 0,326 litros de ácido acético glacial. Al final de la percolación así realizada resultaron 4 litros de extracto concentrado por evaporación. Este extracto se mezcló con 6 litros de agua y se extrajo cuatro veces, cada vez con dos litros de hexano, se desechó la fase acuosa, se desacidificó la fase de hexano con una lejía desodio al 2% (2 litros) y se lavó con una solución de sal común al 5% hasta quedar libre de alcali. La fase de hexano neutra se mezcló con la misma cantidad de volúmen de metanol con ácido acético, con lo que se tuvo lugar ninguna separación de fases.

25

30



después de añadir 0,3 litros de agua se formó una pequeña fase superior, que fué desechada, ya que no contenía el éster a extraer. La fase inferior, que contenía principalmente éster de ácido isovalerianico, se mezcló con 10 litros de solución de sal común al 5% y se extrajo por agitación tres veces, cada vez con 2 litros de hexano. Las fases reunidas de hexano (aproximadamente 15 litros) se aclararon con carbón, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío por bajo de 30°C. Así resultaron 0,195 kgs. de un aceite coloreado amarillo claro, compuesto de ésteres del ácido isovalerianico.

La fase de alcohol acuosa lechosamente turbia después de la extracción por agitación con hexano, se volvió a extraer otras 5 veces cada vez con 2 litros de cloruro de metileno, que arrojaron una fase acuosa clara, casi sin color y el extracto de cloruro de metileno se aclaró con carbón y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación en vacío por bajo 30°C se obtuvieron 0,063 kgs. de aceite coloreado amarillo que consistía también en ésteres de ácido isovalerianico. El rendimiento total en ésteres de ácido isovalerianico resultó de 0,258 Kgs. igual a 3,23%, calculado sobre la droga seca.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 26 de Enero de 1963, bajo el nº K 48.792 IVa/30h, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos isovalerianico que actúan como sedantes y es -
pasmolíticos, a partir de las raíces y rizomas de espe -
cies de valeriana que contienen ésteres de ácido isovale
rianico, por extracción mediante un disolvente lipofilo,
caracterizado porque las raíces o rizomas desmenuzados o
15 pulverizados, son extraídos a una temperatura bajo 30°C
mediante disolvente lipofilo en presencia de sustancias
que actúan como ácidos o únicamente por medio de las sus -
tancias que actúan como ácido, en su caso conjuntamente
con las correspondientes sales de alcali o amonio como
20 solución tampón, en un campo de pH débilmente ácido.

2.- Procedimiento según reivindicación 1, carac
terizado, porque las ésteres son extraídos, en la forma
usual, del extracto libre de ácidos y bases por agita -
ción con soluciones alcoholicas de las sustancias que
25 actúan como ácidos, o únicamente con estas últimas, son
recogidos en estas y finalmente extraídos por disolven -
tes no miscibles con agua, después de añadir agua.

3.- Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2,
caracterizado porque se trabaja en un campo de pH entre
30 3 y 7, preferiblemente de 5.

20 FEB 1953

hallasen como soporte principal de la acción de la valeriana, aunque fuese utilizada desde siglos.

Según el procedimiento de acuerdo con el invento, se extrae la droga fresca o secada en estado bien desmenuzado con los disolventes lipofilos, a los que por ejemplo se añade de 1 a 10% de ácido acético glacial, o también con ácido acético solamente que preferiblemente está mezclado con acetato de amonio o alcalino, a temperaturas bajo 30°C; el extracto se libera a 30°C en vacío todo lo posible de los líquidos de extracción, el residuo se mezcla con una cantidad de agua de igual a doble y se extrae varias veces hasta agotamiento con disolventes difícilmente miscibles con agua, tales como hidrocarburos y/o hidrocarburos halogenados o éter. Las fases lipoideas reunidas contienen después de la separación de los ácidos con lejía de sodio al 2% del lavado con agua, del secado con sulfato de sodio y del aclarado con carbón, principalmente ésteres de ácido isovalerianico, que con agitación repetida con disoluciones alcohólicas de las sustancias que actúan como ácido, o con las últimas solamente, son recogidas en estas y así son separados de aceites y grasas no específicos. Después de diluir con agua las fases ácidas reunidas se forma nuevamente una fase lipoide que contiene principalmente éster del ácido isovalerianico. Esta operación se puede repetir todavía varias veces y los ésteres de ácido isovalerianico restantes que después se encuentran todavía en pequeña cantidad en la fase acuosa, son extraídos por agitación con hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres u otros disolventes no miscibles con agua. Las fases unidas que contienen éster de ácido

295377



4.- Procedimiento según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplean, como sustancias que actúan como ácidos, ácidos carboxílicos con 2 a 7 átomos de C.

5 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utilizan como disolvente lipófilos hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas y alcoholes.

6.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácido isovalerianico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de siete hojas, es -
15 critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 FEB. 1964

[Handwritten signature]
J. L. ...
P. ...

AM. eh.

PPR.

295377