

346037

13 00



346037

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SIPHAR S.A.

Domicilio: Piazza Dante 8, 6900 LUGANO, SUIZA.

Enunciado: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
UN ALCALOIDE CRISTALIZADO A PARTIR
DE LAS PLANTAS OCOTEA".

Prioridad: de la solicitud de patente belga N^o
46 173 del 25 de Octubre de 1.966.

I.G.

**POOR
QUALITY**



346037

1 Este invento se refiere a la preparación de un nuevo producto cristalizado y más específicamente a un nuevo alcaloide cristalizado de las plantas del género Ocotea (familia: Lauraceas).

5 De conformidad con el invento el alcaloide cristalizado posee interesantes propiedades psicotrópicas y puede utilizarse en terapéutica.

10 El nuevo alcaloide es elaborado por las plantas de una especie de ocotea y precisamente el ocotea glaziovii, y se llama glaziovina.

15 Para obtenerlo, tanto las hojas como la corteza de las ramas sirven perfectamente. De conformidad con el invento, estas hojas y/o las cortezas machacadas convenientemente, son sometidas a la acción de un alcohol hasta desplazamiento completo de los principios activos alcaloidicos.

20 El residuo obtenido por concentración a baja temperatura de los extractos alcohólicos es tratado de nuevo mediante ácido acético diluido. La solución ácida es separada por decantación del precipitado viscoso y el mismo precipitado es tratado sucesivamente, varias veces, mediante cantidades cada vez más débiles de ácido acético diluido, hasta la extracción completa de los alcaloides. Esto se obtiene por medio de reactivo de -
25 Mayer.

30 Se hace que los ácidos reunidos y filtrados sean alcalinos hasta un pH de 8 a 9 y se extraen a fondo mediante cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan hasta un pequeño volumen. La



1 solución clorofórmica concentrada es extraída de nuevo varias veces mediante ácido acético diluido.

5 Los extractos ácidos reunidos son alcalinizados y extraídos de nuevo varias veces mediante cloroformo, tal y como se indica más arriba. Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, se secan sobre el sulfato de sodio anhidro y se evaporan en seco, con presión reducida.

10 La materia alcaloidica, así obtenida, se purifica mediante lavado en caliente, manteniéndola hirviendo con éter anhidro durante una hora. La suspensión etérea se refrigera y se filtra. Seguidamente se elimina el filtrado etéreo, mientras que se cristaliza el residuo que se recoge sobre el filtro, después de desecación, mediante disolución en caliente en el doble de su peso, en 15 volumen, de metanol. La operación tiene lugar bajo gas inerte.

20 Por enfriamiento de la solución metanólica a 0°C se obtiene un producto alcaloidico cristalizado, que es sometido a una purificación ulterior, cristalizándole dos veces seguidamente a partir de cloroformo: acetona, 1:2 (en volumen). El producto cristalizado, que se obtiene en este momento está constituido por glaziovina pura cuya fórmula bruta es $C_{18}H_{19}NO_3$ y el punto de 25 fusión de 234-236° (dec.) se presenta bajo la forma de agujas incoloras, es soluble en el cloroformo, el cloruro de metileno, los alcoholes en caliente, y es muy poco soluble en éter, acetona y acetato de etilo.

30 Su espectro de absorción en el ultravioleta, en solución alcohólica, presenta un máximo característi

346037 13



1 co a 288 μ ($\log. \xi = 3.57$). El espectro de absorción
 en el infrarrojo en comprimido de KBr, muestra las -
 bandas principales siguientes: 6.0, 6.15, 6.65, 7.8,
 11.6 μ . La glaziovina dá además un picrato que se ob-
 5 tiene en estado cristalizado a partir del alcohol y -
 que tiene un punto de fusión de 199-203°C. Se ha com-
 probado que el nuevo alcaloide de este invento tiene
 efectos psicotr6picos, como puede demostrarse en los
 animales de experiencia mediante procedimientos de uso
 10 normalizado por ejemplo en la rata, con dosis incluidas
 entre 10 mg. y 50 mg/Kg. por vía oral.

La glaziovina representa la cepa de una cla-
 se nueva de sustancias psicotr6picas que tienen una sec-
 ción antiansiosa y antidepresiva y está relativamente
 15 desprovista de efectos t6xicos colaterales. Para la -
 utilización terapeutica, este alcaloide puede formular-
 se en composiciones farmaceuticas constituidas por el
 nuevo alcaloide cristalizado en el estado de base, o
 bien bajo la forma de una sal de adición con un ácido
 20 no t6xico y por excipientes farmaceuticos adecuados.
 Las composiciones así obtenidas, según el presente in-
 vento, pueden administrarse en dosis apropiadas por -
 vía interna, por ejemplo bajo la forma de comprimidos,
 cápsulas, soluciones o suspensiones.

25 Los excipientes adecuados para estos prepara-
 dos pueden ser sólidos o líquidos.

Si se desea un excipiente sólido, se mezcla
 el alcaloide puro cristalizado con el excipiente, que
 puede ser talco, manitol, lactosa, almidón, estearato
 30 de magnesio, polivinilpirrolidona, y se granula según

...//...

346037



1 las reglas para obtener un polvo que se comprime bajo
forma de tabletas. Dichas tabletas pueden a su vez ser
envueltas en azucar en forma de grageas. Cuando se mez-
cla alternativamente con ciertos de los excipientes men-
5 cionados más arriba, el alcaloide puede prepararse en
cápsulas de gelatina.

Como ya se ha dicho, la base alcaloidica li-
bre puede utilizarse bajo la forma de una sal de adi-
ción con un ácido no tóxico. Por ejemplo, unos ácidos
10 orgánicos tales como los ácidos acético, maleico, fumá-
tico, tártrico, cítrico, benzoico, metano-sulfónico y
similares, reaccionan con la base libre para dar las -
sales correspondientes. Dichas sales se preparan según
los métodos universalmente conocidos.

15 Entre las sales orgánicas de la glaziovina,
muchas de ellas, debido a su solubilidad en el agua, -
son particularmente indicadas para la preparación de -
formas farmacéuticas que pueden administrarse por vía
parenteral en forma de ampollas. El excipiente adecuado
20 para estos preparados es en este caso agua destilada -
o solución fisiológica.

Se pueden añadir a los excipiente, tanto a los
sólidos como a los líquidos agentes conservadores oportu-
nos, tales como por ejemplo, antioxidantes, para obte-
ner una conservación perfecta en el tiempo del principio
25 activo, incorporado en la forma farmacéutica.

La hidroquinona, por ejemplo, podría ser uno
de estos antioxidantes.

Se comprueba que los preparados farmacéuticos
30 a base de glaziovina y de sus sales, como se ha dicho -

346037



1 más arriba, son particularmente útiles en el tratamiento de los estados ansiosos, la psiconevrosas, y particularmente las psiconevrosas depresivas reactivas.

5 Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de extracción de la glaziovina y su formulación para su utilización terapéutica.

EJEMPLO N° 1

10 Se extrae mediante alcohol frío desde hojas secas machacadas de ocotea glazióvii (78 kg.), hasta que el alcohol dé una reacción negativa de Mayer para los alcaloides.

Los extractos alcohólicos reunidos se concentran "in vacuo" a la temperatura de 45°C máximo, hasta consistencia de jarabe fluido.

15 El residuo (15 l) es diluido con una solución acuosa de ácido acético a 10%. La fase acuosa ácida es decantada de la goma que precipita; dicha goma se diluye en alcohol caliente (1 l) y se le añade ácido acético acuoso a 5% (10 l). Esta operación se repite hasta conseguir una reacción de Mayer negativa, generalmente cuatro veces seguidas.

20 Se alcaliniza ligeramente (pH = 8,5) los extractos ácidos reunidos (65 l) aproximadamente) por adición de amoniaco concentrado. Se forma un precipitado que se separa por centrifugación. Este precipitado se agita durante una noche con cloroformo (15 l).

25 Se centrifuga la suspensión y el residuo se disuelve en alcohol caliente (1 l) y es tratado de nuevo por cloroformo (5 l). La fase clorofórmica se une a la principal, mientras que se repite sobre el nuevo

30

...//...

346037

13



1 precipitado el tratamiento mediante cloroformo hasta
que la reacción de Mayer (sobre el residuo) sea nega-
tiva. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan -
agitándolos con agua dos veces seguidamente; a conti-
5 nuación son desecados mediante sulfato de sodio anhidro
y evaporados hasta pequeño volumen (3,5 l) "in vacuo"
a la temperatura de 45°C máximo.

10 El concentrado es extraído varias veces median-
te una solución acuosa diluida de ácido acético a 10%
(hasta reacción de Mayer negativa). Se alcalinizan los
nuevos extractos acéticos reunidos mediante amoniaco -
acuoso, como se ha dicho más arriba, y se los extraen
mediante cloroformo (3 x 1,3 l).

15 Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan
con agua tres veces seguidamente, se secan mediante sul-
fato de sodio seco y se evaporan en seco en el vacío a
la temperatura de 45°C máximo.

20 Se hace hervir a reflujo durante una hora con
éter (2,100 l) el residuo, constituido por material -
alcaloidico (600 g. aproximadamente). Se enfría y se -
filtra. El nuevo residuo (300 g. aproximadamente) se -
calienta bajo agitación con metanol a 50°C durante un
cuarto de hora. La operación se produce con atmósfera
de azoe. Se enfría en hielo y se filtra. Se obtiene así
25 la glaziovina bruta (200 g. aproximadamente) que se pu-
rifica para obtenerla con características de pureza ele-
vadas, cristalizándola dos veces seguidamente a partir
de cloroformo: acetona = 1 : 2. Esta vez también las -
operaciones se efectúan en atmósfera de azoe.

30 La glaziovina pura así obtenida (160 g approxi-

346037

73 00



1 madamente) se presenta bajo la forma de agujas incoloras con un punto de fusión de 234-236°C (dec). Resulta homogénea a la cromatografía en capa delgada.

5 Análisis: Se ha calculado para C₁₈, H₁₉, NO₃:
C, 72.7; H, 6.4; N, 4.7; 1OCH₃, 10.4;

se ha encontrado C, 72.5; H, 6.5; N, 4.9; -
OCH₃, 10.5.

El espectro ultravioleta de la glaziovina -
en el etanol muestra un máximo a 288 mμ (log. ε = 3.57)

10 El espectro en el infrarrojo de la glaziovina
en solución clorofórmica da a su vez las bandas principales siguientes : 6.0, 6.15, 6.65, 7.8, 11.6, μ.

EJEMPLO Nº 2

15 Se mezcla glaziovina base (125 g) con lactosa
(460 g.), almidón (550 g.) é hidroquinona (2,5 g.) hasta que se consiga una distribución uniforme. Se añade a continuación polivinilpirolidona (87,5 g.) y estearato de magnesio (25 g). Se mezcla de nuevo y se granula el polvo mediante las técnicas habituales. El granulado se comprime con un troquel adecuado de forma que se obtengan comprimidos que tienen un peso de 100 mg. dosificados a 10 mg. de principio activo.

25 A continuación los comprimidos son envueltos en un jarabe de azúcar según las técnicas habituales - de manera que se obtengan grageas con un peso de 200 mg. cada una.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes :

REIVINDICACIONES

30 1).- Procedimiento para la obtención de un alcaloide

...//...

346037

13



- 1 cristalizado a partir de las plantas ocotea, por ejem-
plo ocotea glaziovii, caracterizado porque consiste -
por lo menos en machacar las hojas y/o la corteza de
las plantas ocotea cosechadas; en desplazar completa-
5 mente los principios activos alcaloidicos mediante un
alcohol; en tratar de nuevo los extractos alcohólicos
por un ácido diluido; en decantar la solución ácida -
separándola del precipitado viscoso y en tratar de nue-
vo este último hasta la extracción completa de los al-
10 caloides.
- 2).- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque el ácido utilizado es ácido acé-
tico.
- 3).- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
15 caracterizado porque dicho precipitado es trata-
do de nuevo sucesivamente por cantidades cada vez más
reducidas de ácido acético diluido hasta la extracción
completa de los alcaloides por medio del reactivo de
Mayer.
- 20 4).- Procedimiento según las reivindicaciones 1 à 3,
caracterizado porque los extractos ácidos reuni-
dos son filtrados y hechos alcalinos hasta un pH de -
8 - 9 y extraídos a fondo por cloroformo.
- 25 5).- Procedimiento según la reivindicación 4, caracte-
rizado porque los extractos clorofórmicos reuni-
dos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio
anhidro y se evaporan hasta un volumen reducido.
- 30 6).- Procedimiento según la reivindicacion 5, caracte-
rizado porque la solución clorofórmica concentra-
da es extraída de nuevo varias veces mediante ácido acé



1

tico diluido.

5

7).- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque los extractos ácidos reunidos son alcalinizados y extraídos de nuevo varias veces por cloroformo, siendo a continuación los extractos clorofórmicos lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados en seco, bajo presión reducida.

10

8).- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la materia alcaloídica se purifica a continuación por lavado en caliente, manteniéndola hirviendo con éter anhidro, eliminándose a continuación la fase etérea y cristalizándose el nuevo residuo obtenido por filtración de la fase etérea, después de la desecación, por disolución en caliente en metanol, siendo realizada esta operación en atmósfera de gas inerte.

15

20

9).- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la solución metanólica es enfriada a 0°C, a fin de obtener un producto alcaloídico cristalizado, el cual se purifica a continuación por cristalización en una mezcla de cloroformo y acetona.

25

10).- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ALCALOIDE CRISTALIZADO A PARTIR DE LAS PLANTAS OCOTEA".

30

346037 13



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 13 de Octubre 1.967

BERNARDO UNGRIA

p.p.