

# 405258

CAS III



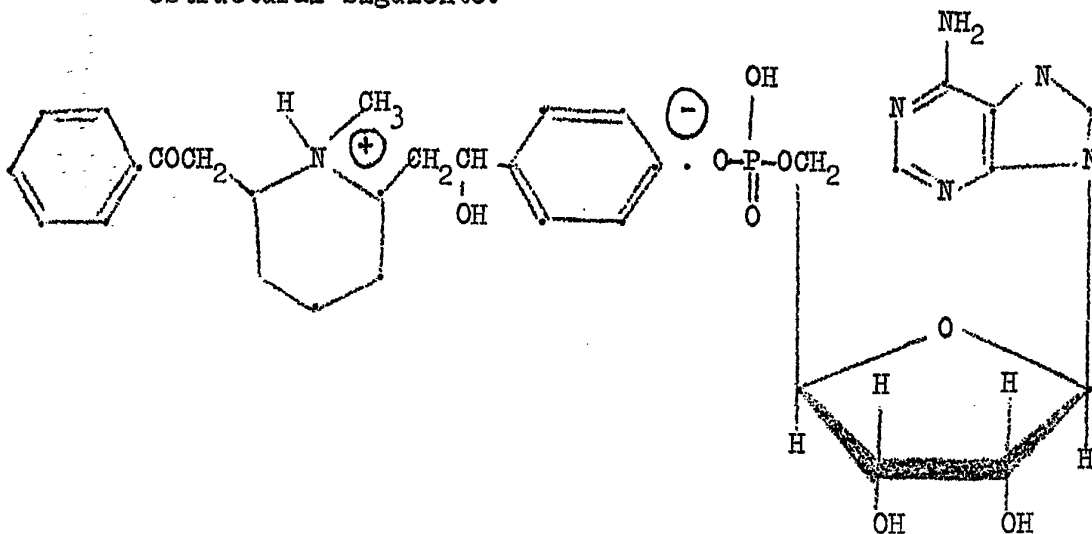
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "METODO DE PREPARACION DEL ADENOSIN-5-FOSFATO ACIDO DE LA LOBELINA", a favor de la firma italiana STABILIMENTI CHIMICI FARMACEUTICI RIUNITE SCHIAPPARELLI S.p.A., residente en Corso Belgio 86, Torino, Italia.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D 11661K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención concierne al método de preparación del compuesto de salificación entre la lobelina base y el ácido adenosin-5-fosfórico, representable por la fórmula estructural siguiente:





Adenosin-5-fosfato ácido de lobelina



5. Desde el punto de vista terapéutico, en esta sal resultan combinados oportunamente la acción estimulante sobre el centro respiratorio, explicada por el alcaloide lobelina, y la actividad cardiovascular explicada por el ácido adenosin-5-fosfórico.

10. El método de preparación objeto de la presente invención consiste esencialmente en la salificación en medio acuoso entre cantidades equimoleculares de lobelina base y ácido adenosin-5-fosfórico, a temperaturas comprendidas entre 0° y 30°C, y en la separación de la sal en el estado puro mediante liofilización de la solución acuosa de reacción.

15. El producto se obtiene con rendimiento prácticamente cuantitativo y con un grado de pureza tal para ser empleable directamente en preparaciones farmacéuticas para uso oral o parenteral.

Ejemplo

20. A una suspensión de lobelina base (110 g; 0,326 moles) en 1.100 cc de agua desionizada, se adicionan lentamente a temperatura ambiente, bajo agitación, 113,2 g (0,326 moles) de ácido adenosin-5-fosfórico. Terminada la adición, se deja en reposo por aproximadamente 1 hora corrigiendo luego el pH de la solución reaccional a  $5,1 \pm 0,1$  mediante adición, según el caso, de ácido adenosin-5-fosfórico o lobelina base.

25. Después de doble filtración por tabique poroso G4, se procede al congelado del filtrado a -50°C en cubeta de acero inoxidable, sometiendo por último a la liofilización: temperatura de evaporación -15°C por 72 horas; temperatura de desecado



+40°C por 4 horas; vacio final en autoclave igual a 25 micras. Rendimiento: 98% del teórico.

5. La sal adenosin-5-fosfato ácido de lobelina así obtenida se presenta como masa esponjosa o escamas blancas nacaradas, fácilmente solubles en agua así como en alcohol metílico y etílico, con punto de fusión 150-152°C (descomposición); se caracteriza además por la presencia, en el espectro ultravioleta, de un máximo de absorción a 253  $\mu$ m. La determinación de la composición química, conducida según métodos tradicionales de tipo colorimétrico (lobelina) y espectrofotométrico (ácido adenosin-5-fosfórico), proporciona para la sal las proporciones siguientes: lobelina base 49,27%, ácido adenosin-5-fosfórico 50,73%.

10.

= . =

15.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

20. 1.- Método de preparación del adenosin-5-fosfato ácido de la lobelina, caracterizado por las operaciones de: salificar lobelina base con la cantidad equimolecular de ácido adenosin-5-fosfórico en medio acuoso a una temperatura de 0° -30°C; y separar la sal en el estado puro mediante liofilización de la mezcla reaccional.

25. 2.- Método, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la salificación se efectua a un pH final de 5,1  $\pm$  0,1.

3.- Método, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que, para la liofilización, se filtra

*[Handwritten signature]*

= 405258



la mezcla reaccional y el filtrado se congela en cubetas a  $-50^{\circ}\text{C}$ , y que la liofilización se efectúa con una temperatura de evaporación en el autoclave de  $-15^{\circ}\text{C}$  por 72 horas, una temperatura de desecado de  $+40^{\circ}\text{C}$  por 4 horas y con vacío final de 25 micras.

5.

4.- Método de preparación del adenosin-5-fosfato ácido de la lobelina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de cuatro hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 28 de julio de 1972

P. a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO

mt.