

Int. Cl.ª C07D 46/00 // A61K 31/475

425323



F.E. 6-12-75

Int. Cl.ª C07D 46/00 // A61K 31/475

425323

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

a favor de

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO-LAFARQUIM, S.A., de nacionalidad española, residente en Madrid, Avda. de Aragón, 18, por:
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE VINCAMINA".

Memoria descriptiva

La Vincamina es un oxigenador cerebral de amplio uso en medicina humana.

Habitualmente se emplea en forma de clorhidrato.

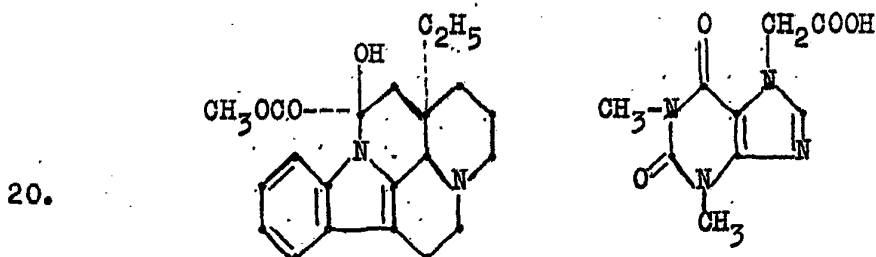
La formación de una sal con ácido teofilín acético, sustancia que tiene un efecto estimulante sobre la adenociclasa



así como una acción vasodilatadora cerebral directa, da lugar a un derivado de Vincamina con efectos potenciados respecto a la irrigación y oxigenación y en consecuencia a mejor nutrición del sistema nervioso central.

10. El empleo del Teofilín acetato de Vincamina produce una notable mejoría en la esclerosis cerebrovascular y de demencia presenil, dando lugar a una disminución de los estados de agitación e insomnio, típica de estos pacientes.

15. El objeto de la presente invención es el procedimiento de obtención de un derivado de Vincamina salificada con ácido teofilinacético de fórmula:



25. El producto se obtiene por salificación de cantidades equimoleculares de Vincamina y ácido teofilinacético o por reacción de doble descomposición de clorhidrato de Vincamina y una sal de ácido teofilín acético (sódica o potásica) siendo el medio de reacción acuoso o alcohólico y las temperaturas de reacción 60º - 100º C.

El teofilín acetato de Vincamina es un producto blanco, cristalino, soluble en agua.

30. Se puede administrar por vía oral y parenteral.



La solución acuosa del producto se desdobra en medio ácido, precipitando ácido teofilín acético y en medio básico, precipitando Vincamina.

35. A continuación damos ejemplos, a título ilustrativo, del proceso de obtención del teofilín acetato de Vincamina.

Ejemplo 1

Una mezcla de 35,4 g (0,1 mol) de Vincamina y 23,8 g (0,1 mol) de ácido teofilínacético en 500 ml de agua destilada, se agita, en baño a unos 70º C, hasta disolución total (15-30 minutos). La solución obtenida se clarifica por filtración, y el teofilín acetato de Vincamina se aísla por evaporación a vacío, atomización o liofilización.

40.

Ejemplo 2

Una mezcla de 35,4 g. de Vincamina, 23,8 g. de ácido teofilinacético en 300 ml. de etanol, se calienta a ebullición hasta disolución total. La solución se clarifica y una vez fría se vierte poco a poco sobre 1 l. de éter de petróleo, con buena agitación. Aparece un precipitado gomoso, el cual, por agitación prolongada termina solidificando. El sólido, se separa por filtración a vacío y se lava con éter de petróleo.

50.

Ejemplo 3

Es esencialmente como ejemplo 2. La solución alcohólica clarificada se evapora a sequedad a vacío, obteniéndose el teofilinacetato de Vincamina como un polvo amorfo.

55.



Ejemplo 4

Una mezcla de 39 g. de clorhidrato de Vincamina y 26 g. de acetilteofilinato sódico (ó 27,6 de la sal potásica) en 500 ml. de agua destilada, se agita a 60º C. durante 15 minutos. La solución se clarifica y se evapora a sequedad a vacío atomiza o liofiliza. Se obtiene una mezcla de teofilinacetato de Vincamina y NaCl (o KCl) la cual se trata 2 veces con 150 ml. de etanol a reflujo (15 minutos) cada vez. Una vez eliminada la sal inorgánica, la solución se vierte sobre 1 l. de éter de petróleo agitando hasta solidificación del teofilinacetato de Vincamina. Se filtra a vacío y se lava con éter de petróleo.

Ejemplo 5

Una mezcla de 39 g. de clorhidrato de Vincamina, 26 g. de acetilteofilinato sódico (ó 27,6 g. de la sal potásica) en 300 ml. de etanol se calienta a reflujo, con agitación durante 30 minutos, La sal inorgánica formada se elimina por filtración y el teofilín acetato de Vincamina se separa por evaporación a vacío o por tratamiento con éter de petróleo como en ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de Vincamina, caracterizado porque los productos reaccionantes son Vincamina y ácido teofilín acético, en medio acuoso, obteniéndose como producto de reacción el teofilinacetato de Vincamina, el cual se aísla de la solución acuosa por evaporación a vacío,

kg



- liofilización o atomización.
- 2.- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de Vincamina según la reivindicación 1, caracterizado porque el
85. medio de reacción es alcohol, obteniéndose el teofilín acetato de Vincamina por precipitación de la solución alcohólica con un disolvente poco polar como éter de petróleo.
- 3.- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de Vincamina, según la reivindicación 1 caracterizado porque el
90. medio de reacción es alcohol, obteniéndose el teofilín acetato de Vincamina por evaporación de la solución alcohólica.
- 4.- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de Vincamina, según la reivindicación 1, caracterizado porque los
95. productos reaccionantes son clorhidrato de Vincamina y acetilteofilinato sódico o potásico en medio acuoso, obteniéndose como productos de reacción mezcla de acetilteofilinato de Vincamina y NaCl o KCl, la cual se aísla por evaporación a vacío liofilización o atomización y se purifica por cristalización en alcohol/éter de petróleo; o por tratamiento de
100. la mezcla con alcohol, eliminación de la sal inorgánica por filtración y evaporación a vacío de la solución alcohólica.
- 5.- Procedimiento de obtención de un nuevo derivado de Vincamina, según la reivindicación 1, caracterizado porque los
105. productos reaccionantes son clorhidrato de Vincamina y teofilín acetato sódico o potásico en medio alcohólico, obteniéndose como productos de reacción NaCl o KCl y teofilín acetato

Handwritten signature or initials.

425323-6



de Vincamina, el cual se aísla por evaporación a vacío de la solución alcohólica o por precipitación en éter de petróleo.

110.

6.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DE VINCAMINA".

Esta memoria consta de 6 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 15 de abril de 1.974