



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 458.643	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 10-5-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 19.290	11-5-76	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 5-PIRIDOXAL-FOSFATO DE VINCAMINA"

71 SOLICITANTE (S) SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES (PC Cas 143)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 4, rue Théodule Ribot, 75017 París, Francia
--

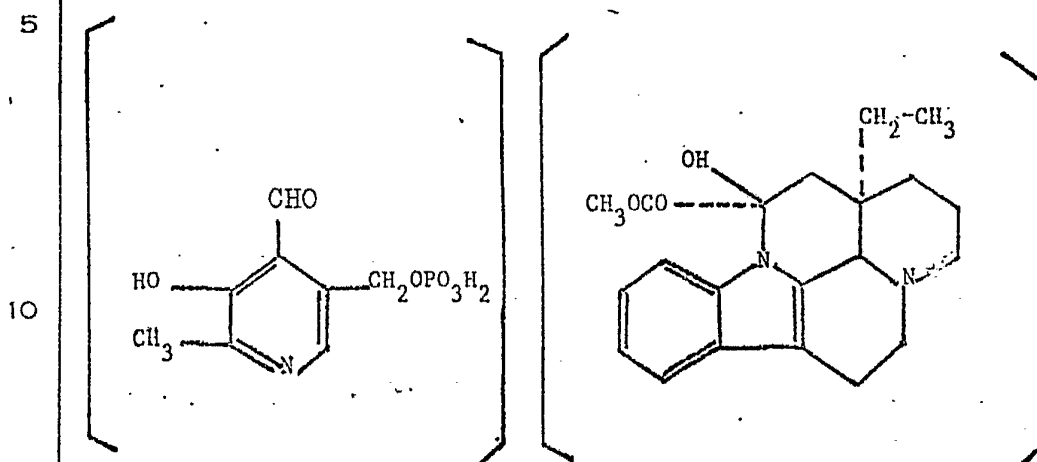
72 INVENTOR (ES) André ESANU

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-65.806)
--

1 Esta invención se refiere a la preparación de una nueva sal de vincamina de interés terapéutico.

La nueva sal de vincamina es el piridoxal-fosfato de vincamina, que tiene la fórmula:



15 La nueva sal es un polvo amarillo, bastante soluble en agua y que da lugar a una solución incolora. El compuesto es escasamente soluble en etanol, insoluble en cloroformo y soluble en sulfóxido de dimetilo a la temperatura ambiente. Tiene un peso molecular de 601,58, con un porcentaje de vincamina de 58,92% en peso. La nueva sal es más

20 particularmente interesante por el hecho de que tiene en general una mejor solubilidad que la vincamina y también un efecto terapéutico más poderoso que la vincamina. Además, el nuevo compuesto presenta también una acción antidepresiva que es especialmente interesante para aquellos pacientes

25 que reciban tratamiento con vincamina que presenten síndromes depresivos.

30 El nuevo compuesto se puede preparar de acuerdo con esta invención por agitación de una mezcla de vincamina suspendida en una mezcla de agua y alcohol inferior (50%) y piridoxal-5-fosfato a aproximadamente 105°C. La solución

1 obtenida puede liofilizarse para proporcionar el piridoxal-
-fosfato de vincamina con un rendimiento elevado.

Esta invención se ilustra por el ejemplo siguiente.

5 EJEMPLO

En un reactor provisto de medios de agitación y de calentamiento se introdujeron 2 litros de una solución al 50% de metanol en agua y 141,75 g (0,4 moles) de vincamina. La mezcla se agitó y se calentó moderadamente a 40°C para dar una suspensión a la que se añadieron 106,5 g (0,4 moles) de piridoxal-5-fosfato monohidratado. Se calentó la mezcla a 105°C mientras que se agitaba, para dar una solución transparente de la que se extrajo el metanol a 35°C y a presión reducida. Después de la filtración de la solución remanente para separar algunas pequeñas cantidades de impurezas, se liofilizó la solución para dar 223 g de un polvo amarillo, que fundía a aproximadamente 150°C (fusión pastosa). Rendimiento: 93%. El análisis mostró una correspondencia satisfactoria con la fórmula $C_{29}H_{36}N_3O_9P$.

15 TOXICIDAD

La toxicidad del compuesto de la invención se ha determinado sobre ratones. El valor de la dosis letal al 50% por vía oral era 1,4 g/kg, mientras que por vía intraperitoneal era 0,380 g/kg. En comparación con la vincamina, el compuesto de la invención resulta ser ligerísimamente más tóxico por vía oral, pero mucho menos tóxico por vía intraperitoneal.

20 FARMACOLOGIA

El nuevo compuesto se ha sometido a diversos ensayos farmacológicos.

1 A - Acción sobre el síndrome cerebral per-hipocapno-anémico en el perro

Sobre la base de este ensayo se ha observado que podrían obtenerse los mismos resultados administrando por perfusión venosa 0,42 mg/kg del compuesto de la invención (lo que corresponde teóricamente a 0,25 mg/kg de vincamina) que administrando por la misma vía 1 mg/kg de vincamina. Ello indica, por consiguiente, que según este ensayo el piridoxal-fosfato de vincamina es, para la misma cantidad de vincamina, 4 veces más activo que la vincamina sola.

5 10 B - Acción sobre una insuficiencia coronaria funcional provocada por la pitresina (en el perro)

En este ensayo, la nueva sal de la invención mostró una acción muy favorable para la corrección de las dificultades hemodinámicas y metabólicas (a la dosis de 1 mg/kg), mientras que en las mismas indicaciones la vincamina no presenta actividad alguna.

15 C - Acción sobre las perturbaciones de la electrogénesis generadas por la isquemia cerebral (conejos)

20 En este ensayo, el compuesto de la invención exhibía una acción muy satisfactoria a dosis de 50 a 100 μ g/kg. Se obtuvo alguna acción con 1.000 μ g/kg de vincamina (vía intravenosa). La indicación es que, para este ensayo, la acción del piridoxal-fosfato de vincamina es como mínimo 10 veces más intensa que la de la vincamina.

25 D - Acción sobre los problemas del electroencefalograma generados por un edema cerebral unilateral (conejos)

La nueva sal de la invención y la vincamina se administraron a diversas dosis. Se encontró que la dosis de 30 4,2 mg/kg de piridoxal-fosfato de vincamina (esto es, 2,5

1 mg/kg. de vincamina) tenía el mismo efecto que la administra
ción de 10 mg/kg de vincamina base. En este ensayo, también
la actividad del piridoxal-fosfato de vincamina resultó ser
4 veces mayor que la de la vincamina..

5 POSOLOGIA-PRESENTACION

Para utilización por vía oral, la presentación
preferida consiste en tabletas con revestimiento entérico
dosificadas a razón de 5 mg de piridoxal-fosfato de vincami
na. Para inyecciones, la forma es de viales opacos que con
10 tienen 3 mg de producto liofilizado, que se disolverán en
2 ml de solución isotónica.

La posología es de 2 a 8 tabletas por día, por
vía oral, o de 1 ó 2 viales por día, por vía intravenosa.

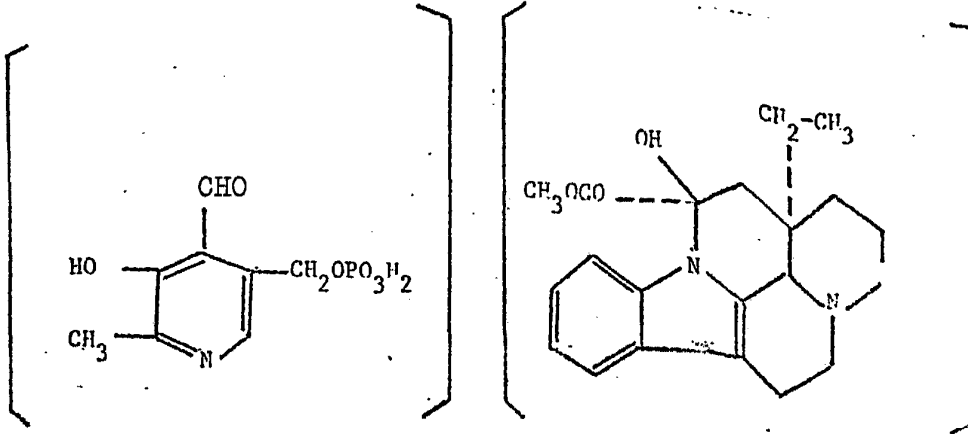
15 REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-
cogen en las reivindicaciones siguientes:

25 1^a.- Un procedimiento de preparación del 5-pir
doxal-fosfato de vincamina de la fórmula:

1

5



10

consistente en hacer reaccionar en proporciones estequiométricas, a aproximadamente 105°C, una suspensión de vincamina en una mezcla de agua y un alcohol inferior, sobre 5-piridoxal-fosfato.

15

2ª.- Un procedimiento de preparación del 5-piridoxal-fosfato de vincamina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 27.ENE.1978.

P.A.

25

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

30