

128756



26 NOV. 1932

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre del Dr. Baptist R E U T E R, de nacionalidad alemana, residente en Beethovenstrasse 3, KRAILLING-PLANEGG, Alemania, por

" UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER SOLUCIONES MUY ESTABLES Y PREPARADAS PARA EL USO DEL 3,3'-DIAMINO-4,4'-DIOXIARSENOBENZOL".

*****:

Hasta hoy no existen en el comercio soluciones estables y preparadas para el uso del 3,3-diamino-4,4'-dioxarsenobenzol. Por esta razón los médicos se ven obligados a hacer por sí mismos soluciones con los productos sólidos existentes en el co-

10

mercio, como el diaminodioxiasenobenzolmetilensulfoxi-
lato sódico, cuya preparación es larga porque exige
la obtención de agua tres veces destilada y tener pre-
parados envases esterilizados, mientras que si se dis-
pone de una solución preparada para el uso se puede
introducir directamente en la jeringa e inyectarla.

15

La preparación de sales sólidas diami-
nodioxiasenobenzólicas del ácido metilensulfínico es
molesta, larga y costosa y exige aparatos complicados.
Para su preparación se partía hasta ahora del dicloro-
hidrato del diaminodioxiasenobenzol, cuya preparación
es ya de por sí enojosa.



20

Por la patente alemana 224.953 es cono-
cido que el ácido 3-nitro-4-oxibenzolarsínico se pue-
de reducir con hidrosulfito a la base 3,3'-diamino-4,
4'-dioxiasenobenzol. La base obtenida conforme a
dicha patente constituye un producto bruto, que ade-
más de diaminodioxiasenobenzol contiene impurezas
que es preciso eliminar para obtener el diclorhidra-
to en estado de pureza. Después se hace actuar so-
bre el producto bruto una molécula de ácido clorhi-
drico, se filtra para separar el sedimento gris insol-
uble que se deposita y se añade la segunda molécula
de ácido clorhídrico y por último se precipita con
gran cantidad de eter, se filtra y se seca en el va-
cío. De la solución de diclorhidrato obtenida en es-
ta forma, tratada con lejía de sosa, se separa la ba-
se depurada de diaminodioxiasenobenzol.

30

35

Por la patente alemana 245.756 es co-
nocado un procedimiento para obtener derivados sólidos
solubles en agua con reacción neutra de 3,3'dia-
mino-4,4'-dioxiasenobenzol, para lo cual se añaden so-

40

luciones de formaldehido-sulfoxilato a soluciones ácidas del 3,3'-diamino-4,4'-dioxiarsenobenzol, se disuelven los ácidos precipitados en álcalies y se precipitan las soluciones obtenidas con grandes cantidades de alcohol y eter, se filtra y se deseca largo tiempo en el vacio. Los compuestos obtenidos en esta forma contienen formaldehidossulfoxilato y cloruro sódico en exceso.

45

Conforme al ejemplo 4 de dicha patente, se disuelve por completo en caliente una molécula de diaminodioxarsenobenzol depurado y seco con 2,8 moléculas de formaldehidossulfoxilato y se trata la solución con ácido clorhídrico concentrado, precipitándose un ácido metilensulfúrico, que contiene dos grupos sulfúricos ácidos. Este ácido, desecado en el vacio, se deslie en agua, se disuelve en lejía de sosa y la solución se precipita con grandes cantidades de alcohol y éter, después de lo cual se seca el precipitado en el vacio.

55

Se ha intentado obtener de estos productos sólidos combinaciones más estables añadiendo a una solución de ellos cuerpos del grupo de los azúcares. Así, es conocido por la patente suiza 104.209 que se pueden disolver 10 g. de monometilensulfoxilato de diaminodioxarsenobenzol en 88 cm.c. de solución de glucosa al 75 %. El producto final se afirma que es soluble en agua y que se puede utilizar para preparar medicamentos. No se trata, por consiguiente, en este caso de una solución dispuesta para el uso, más bien, por la composición del producto, sólo se puede tratar de un jarabe espeso o de un compuesto cristalizado, que no es apropiado para inyectarlo inmediata-

60

65



70

mente.

Se ha comprobado que las soluciones preparadas con estos sulfoxilatos sólidos y secos después de inyectadas producen en los pacientes un sabor desagradable a eter y que después de algunas semanas o de algunos meses presentan una coloración rojiza e incluso depositan sedimentos. Débese esto a que los sulfoxilatos sólidos experimentan ya por la acción del ácido clorhídrico una descomposición parcial y además a que contienen en parte formaldehidosulfoxilato en exceso.

75

80



Después de muchas investigaciones se ha comprobado que estas soluciones se alteran con tanta más rapidez, cuanto más formaldehidosulfoxilato contienen los productos sólidos que se emplean.

85

Se ha encontrado ahora un procedimiento que permite obtener rápidamente soluciones estables y dispuestas para el uso del 3,3'-diamino-4,4'-dioxiarsenobenzol, sin que sea necesario eliminar primero los sulfoxilatos sólidos o sus productos intermedios. El procedimiento excluye por completo el empleo del alcohol metílico, del alcohol y del eter, de manera que en la inyección se elimina el desagradable sabor a eter y en 48 horas a lo sumo se puede preparar la solución para uso inmediato, mientras que el empleo de sulfoxilatos sólidos exige un trabajo de semanas. No son necesarios tampoco aparatos de sedimentación ni estufas de desecación.

90

95

100

El procedimiento consiste en que, por el procedimiento conocido por la patente alemana número 224.953, se trata en caliente el ácido 3-nitro-4-oxibenzolarsínico con solución de hidrosulfito, con

lo que se separa la base 3,3'-diamino-4,4'-dioxiarsenobenzol. Se filtra fuera del contacto del aire, se lava y se filtra por aspiración mientras desprende agua.

105

El producto obtenido de este modo, que conserva todavía 50 % de agua, contiene considerable cantidad de impurezas en forma de compuestos inorgánicos.

110

El producto húmedo aun se deslie inmediatamente fuera del contacto del aire en una solución de glucosa esterilizada y exenta de aire, al



30-40% y se añade una solución concentrada, exenta de aire, de formaldehidossulfoxilato, de manera que a 1 molécula de base corresponda a lo sumo 1 molécula de

115

formaldehidossulfoxilato (incluso se recomienda emplear algo menos que 1 molécula) y se calienta en baño de agua durante una hora u hora y media, agitando constantemente, hasta 65-70°. La mayor parte de la primitiva sustancia amarilla en suspensión se disuelve,

120

dejando un precipitado gris insoluble. Se deja sedimentar y enfriar durante varias horas y se filtra para separar las impurezas insolubles. Se puede proceder, o bien reduciéndola inmediatamente a una concentración determinada o preparar primero una solución concentrada, que se obtiene con más rapidez, y

125

diluir después el filtrado con solución de glucosa esterilizada y exenta de aire hasta el grado de concentración que se desee. Por último, se llenan las ampollas con la solución fuera del contacto del aire.

130

Las soluciones obtenidas en esta forma contienen la sal monosódica de un ácido diaminodioxiarsenobenzolmonometilensulfínico, son de color amarillo, transparente, no depositan ningún sedimento ni aun después de transcurridos diez meses y conservan su color amarillo.

135

La novedad consiste en la acción directa del formaldehidossulfoxilato sobre la suspensión glucosa de la sustancia básica, el diaminodioxiar-senobenzol sin depurar. Esta base no depurada, descrita en la patente alemana 224.953, se diferencia de la base

140

depurada, descrita en el ejemplo 4 de la patente alemana 245.756, en que no se disuelve completamente en la solución de formaldehidossulfoxilato. Además, se trata de la base no depurada en estado húmedo, mientras que la base depurada del ejemplo 4 de la patente alemana 245.756 se trata previamente desecada.

145



No era de prever que de esta forma las impurezas contenidas en el diaminodioxiar-senobenzol se separasen de la base sin que posteriormente volviesen a producirse sedimentaciones.

150

La mezcla inmediata del diaminodioxiar-senobenzol sin depurar con el formaldehidossulfoxilato tiene especiales ventajas, porque así se evita la formación de sulfoxilatos sólidos y sus productos intermedios y con ello se ahorran gastos importantes de aparatos, disolventes y jornales, y porque la rapidez del procedimiento evita las posibilidades de oxidación y el consiguiente aumento de toxicidad del producto final.

155

160

Los ensayos sobre la toxicidad de la solución estable y preparada para el uso obtenida conforme al invento han demostrado que es mucho menos tóxica que las preparadas con los sulfoxilatos sólidos de diaminodioxiar-senobenzol existentes en el comercio, cuando ambas soluciones tienen la misma riqueza en arsénico.

165

En los ensayos hechos con ratas de solu-

170

ciones del diaminodioxarsenobenzolmetilensulfoxilato sódico del comercio, con una concentración de 1:135, permanece sana la mitad de los animales y la otra mitad enferma o muere; empleando soluciones de igual riqueza en arsénico conforme a la invención, incluso con concentraciones de 1 ; 170 , todas las ratas permanecen sanas. Tampoco aumenta la toxicidad de las soluciones por larga conservación.

175

EJEMPLO

Se reducen en la forma conocida con hidrosulfito, sin añadir cloruro magnésico, 6 g. de ácido 4-oxi-3-nitrobenzol-1-arsínico para obtener la base, que, después de terminada la reducción y fuera del contacto del aire, se separa de las aguas madres, se leva bien con agua destilada exenta de aire y se filtra por aspiración en atmósfera de nitrógeno hasta que no pasa ya liquido. La base, todavía húmeda, cuyo peso es de 6-7,5 g. aproximadamente, se deslie en forma de papilla clara y homogénea, en unos 20 cm.c. de solución de glucosa de 30-40 %, se añaden a esta suspensión 3 cm.c. de una solución exenta de aire de 48 vol. % de formaldehidosulfoxilato industrial, se calienta toda despacio en baño de vapor y agitando a 65-70°, hasta que todo se haya disuelto y quede solo un sedimento gris insoluble. Después de enfriada a unos 20°, se añade solución de glucosa al 30 %, esterilizada y exenta de aire, hasta completar 100 cm.c. se hace pasar durante un cuarto de hora una corriente de nitrógeno, se deja en reposo 24 horas a la temperatura del ambiente, se filtra el líquido y se llenan con él las ampollas fuera del contacto del aire.

En todas las operaciones es preciso evi-

180



185

190

195

tar el acceso del aire.

200

La solución amarilla, diáfana, presenta reacción débilmente ácida con el tornasol. Después de once meses permanece todavía diáfana y amarilla. 10 cm.c. de esta solución corresponden a 0,4 g. de diclorhidrato de diaminodioxiasenobenzol, o a 0,6 g. de diaminodioxiasenobenzolmetilensulfoxilato sódico del comercio.

205

-o- N O T A -o-

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de VEINTE años, son los siguientes:

210



1º - Un procedimiento para obtener una solución inmediatamente utilizable y durante largo tiempo estable de 3,3'-diamino-4,4'-dioxiasenobenzolmonometilensulfinato sódico, caracterizada por que el diaminodioxiasenobenzol, obtenido en la forma usual por reducción del ácido 3-nitro-4-oxibenzol-1-arsínico, se mezcla inmediatamente, después de filtrado por aspiración, pero todavía húmedo y sin ulterior depuración, y tomando las medidas de precaución acostumbradas, como la exclusión del aire, con una solución de glucosa esterilizada y exenta de aire, que se añade a una molécula o una cantidad menor de una solución concentrada de formaldehidosulfoxilato y se calienta a 70° aproximadamente, separando después de largo reposo el sedimento de impurezas y fijando la concentración deseada mediante adición de solución esterilizada de glucosa.

215

220

225

2º - Un procedimiento para obtener soluciones muy estables y preparadas para el uso del

230

3,3'-diamino-4,4'-dioxiarsenobenzol.

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

235

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 26 de noviembre de 1932.

P. A.

Alberto de Elzaburu

For Podr

