

18 86 02

10 JUN 19



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de sales alcalinas  
"de ácidos amino-carboxílicos aromáticos".

=====

Solicitante: Dr. SAMUEL WILD, de nacionalidad suiza,  
domiciliado en Lange Gasse 4, Basilea, Suiza.

=====

Como es sabido, los ácidos amino-carboxílicos aromáticos, por ejemplo el ácido para-aminosalicílico y el ácido para-amino-benzóico, así como sus sales y ésteres, poseen propiedades terapéuticas bien definidas y se aplican

5. como medicamentos en varias formas. Puesto que los ácidos libres solo se disuelven muy poco en el agua, sirven ante todo para aplicación oral. A los fines de una inyección intravenosa e intramuscular se utilizan, en cambio, con preferencia, las sales sódicas, potásicas y cálcicas, mucho más solubles.

10. Para obtener las sales alcalinas de los ácidos amino-carboxílicos aromáticos, se puede partir del ácido correspondiente, neutralizándolo con el correspondiente compuesto alcalino, es decir, con el hidróxido, bicarbonato,

18 86 02

- 2 -

10 JUN



15. carbonato y análogos, ajustando la solución así obtenida, y por métodos conocidos, a una concentración deseada, o bien, obtener de ella la sal en forma sólida.

Las soluciones acuosas de sales alcalinas, obtenidas según métodos conocidos mediante neutralización de ácidos amino-carboxílicos, respectivamente las sales sólidas obtenidas, tienen color amarillo claro, oscuro y hasta pardo-rojizo, 20. Dichas coloreaciones proceden de ínfimas partículas de impurezas de los ácidos empleados y de productos de descomposición motivados por la influencia del aire y de la luz.

Los métodos conocidos no permiten la obtención de productos 25. incoloros, respectivamente la completa decoloración de los mismos. Eventualmente sucede que soluciones pasajera y momentáneamente incoloras, se colorean siempre de nuevo durante el almacenaje y en la esterilización.

Ahora bien. Es un hecho conocido que tales 30. coloreaciones representan en las inyecciones grandes inconvenientes para la técnica de inyectables, pues, en cada caso no será posible controlar con seguridad si la punta de la aguja de inyección se encuentra o no, en un vaso sanguíneo.

La obtención en estado puro de los ácidos amino-carboxílicos aromáticos en escala industrial, presente hasta 35. ahora las mismas dificultades, puesto que los ácidos son muy sensibles a influencias exteriores, tales como el oxígeno del aire, la luz, el calor, indicios de hierro, etc. siempre presentes en el aire, descomponiéndose y produciendo coloreaciones, y en algún caso hasta pueden producirse transformaciones 40. moleculares.

Es distinto el comportamiento de los ésteres de dichos 45. ácidos, por ejemplo, del éster metílico o etílico, que forman compuestos estables, cristalizando, bien y fácilmente, y que pueden obtenerse en estado extremadamente puro e incoloro

18 86 02

- 3 -



mediante recristalización y también por medio de destilación.

50. La presente invención se basa en el hecho de que, mediante saponificación de los ésteres de los ácidos amino-carboxílicos aromáticos, se forman soluciones que contienen la sal alcalina en forma muy pura, y en este caso, tal como nos hemos propuesto, se pueden obtener soluciones que son y permanecen incoloras, con tal de que se observen las necesarias precauciones al llenar las soluciones en las ampollas y durante la esterilización.

55. Además, hemos descubierto que, utilizando cantidades previamente calculadas de ésteres, agua y agentes de saponificación, se puede llegar a soluciones que, después de realizada la reacción, muestran el contenido deseado de sal, del ácido amino-carboxílico. Por lo tanto, por este procedimiento se logra la obtención, en una sola fase de trabajo, de una solución para inyecciones que, una vez rellena en ampollas, y subsiguiente esterilización, está lista para su aplicación.

60. La obtención en sí, de ésteres aromáticos de ácidos amino-carboxílicos es conocida. Así, por ejemplo, el éster etílico del ácido para-amino-benzóico puede obtenerse partiendo de para-toluidina. El éster etílico del ácido para-amino-benzóico puede obtenerse en forma perfectamente pura e incolora, mediante destilación en el vacío y repetida recristalización en alcohol diluido.

65. Si se saponifica dicho éster, o el éster de otro ácido para-amino-carboxílico, por ejemplo, mediante lejía de sosa cáustica, se obtiene una solución de la sal sódica del ácido utilizado, mientras se escapa el alcohol desdoblado.

70. Si, por otra parte, se saponifica dicho éster, o el éster de otro ácido para-amino-carboxílico, con hidróxido cálcico, se obtiene una solución que, después de separar por filtración el exceso de hidróxido cálcico y los indicios de carbonato

188602 - 4 -

10 JUN.



80. cálcico, contiene la sal cálcica del ácido empleado. En este caso el alcohol desdoblado se evapora. El progreso de la saponificación puede controlarse mediante determinación de la cantidad de alcohol que pasa durante la destilación.

Simultáneamente con el alcohol pasan también diferentes cantidades de agua que se midiran preferentemente, con objeto de reemplazar luego en el recipiente de saponificación el agua que se separó durante la destilación.

EJEMPLO.

90. Se ha de preparar una solución que contenga 0'5 gramos de para-aminobenzoato cálcico en 10 gramos de solución, es decir, una solución que podrá utilizarse directamente en una inyección intravenosa.

95. A este objeto, se parte del éster etílico del ácido para-aminobenzóico, destilándolo en el vacío y recristalizando dos veces en alcohol diluido, empleando carbón decolorante. Para la saponificación se utiliza preferentemente una serie de aparatos que comprende un recipiente de reacción provisto de un agitador, equipando el recipiente asimismo con un embudo cuenta-gotas y uniéndolo a un refrigerador descendente con cuello tubulado. Para controlar la mezcla de alcohol y agua que pasa por destilación, se determina el peso del contenido en el cuello tubulado.

100. Se introduce en el recipiente 330 gramos de éster etílico del ácido para-aminobenzóico y 3500 grs. de agua destilada. Haciendo accionar el agitador, el éster queda uniformemente repartido en el agua. A continuación se introducen 118 grs. de óxido cálcico, obtenido a partir de cal viva, por ejemplo, mediante calcinación de mármol. Pronto se calienta el contenido del recipiente al reaccionar el óxido cálcico con el agua, formando hidróxido cálcico. Mediante calefacción desde el exterior se consigue que hierva la mezcla de reacción ligeramente.

18 86 02

- 5 -



110. Comienza la saponificación del éster y se continúa calentando hasta que ya no se pueden observar cristales de éster y hasta que ya no destile alcohol. Parando el agitador, el hidróxido cálcico y algo de carbonato cálcico se precipitan rápidamente, mientras que por encima de ellos se forma la solución clara e incolora de la sal cálcica del ácido para-aminobenzóico obtenida.
115. Se determina la cantidad de agua que destiló al mismo tiempo que el alcohol, y se agregan cantidades correspondientes de agua a la retorta de reacción. El contenido de la misma se filtra después en caliente, se amasa el residuo de la filtración por tres veces con 400 grs. de agua destilada y cada vez se aspira sobre un aparato de succión hasta conseguir, en lo posible, un producto seco. Las aguas del lavado se juntas con el primer filtrado. De esta manera se consigue obtener la sal cálcica del ácido para-aminobenzóico con un rendimiento practicamente cuantitativo. Se determina el peso de la solución que debe ser de 6.240 grs. (312 grs. de sal cálcica y 5.928 grs. de agua). El agua que falte del peso total de 6.240 grs. de agrega y se mezcla el conjunto.
120. Después de ajustar la solución al valor pH deseado y a isotonia, se podrán llenar las ampollas con dicha solución, esterilizándose.
125. Todas estas operaciones se realizarán, preferentemente con luz difusa y evitando que entren iones de hierro. El rendimiento corresponde prácticamente a los 100% de la teoría y se obtiene una solución incolora.

130. N O T A
135. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en Suiza

- 140.

18 86 02

- 6 -

10 JUN.



con fecha 25 de mayo de 1949, nº 45.330, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye su esencia y por lo

145. que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención de sales alcalinas de ácidos amino-carboxílicos aromáticos"; caracterizándose por lo siguiente:

150. 1ª.= Procedimiento para la obtención de sales alcalinas de ácidos amino-carboxílicos aromáticos, caracterizándose porque se trata un éster de dichos ácidos con un agente de saponificación.

155. 2ª.= Procedimiento para la obtención de sales alcalinas de ácidos amino-carboxílicos, aromáticos, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque se parte de tales cantidades de éster de ácido, agua y agente de saponificación, para que, en una sola fase de trabajo, resulte después de la saponificación, una solución incolora, inyectable, de la sal de los aminoácidos.

160. 3ª.= Procedimiento para la obtención de sales alcalinas de ácidos amino-carboxílicos, aromáticos, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizándose porque se emplea como agente de saponificación un álcali.

165. 4ª.= Procedimiento para la obtención de sales alcalinas de ácidos amino-carboxílicos aromáticos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 10 de junio de 1949.

SAMUEL WILD.

Por Poder de J. GOMEZ ACEBR