

AÑO 1959.

Expediente núm.



248855'

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE** INTRODUCCION

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INTRODUCCION por diez años, en España.

a favor de

Laboratorios Españoles ZELTIA S.A., de nacionalidad  
española domiciliado en Madrid  
calle de Isabel la Católica núm. 12

por:

« Procedimiento para la obtención de sodio-warfarina  
cristalina ».

Nº 14491

Agente Sr. D. Guillermo Roeb.



C.G.

- 1 -

248855

# *Memoria Descriptiva*

*para*

una patente de Introducción  
por diez años en España

*a favor de*

Laboratorios Españoles "ZELTIA", S.A.  
- sociedad española -

*residente en*

MADRID, Isabel la Católica, 12

*por:*

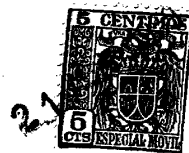
• PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE SODIO-WARFARINA CRISTALINA •

-----

2  
**248855**

La presente patente se refiere a la warfarina, conocida químicamente como 3-( $\alpha$ -acetoni-benzil)-4-hidroxicumarina y de modo más especial a un procedimiento perfeccionado para la obtención de derivados sódicos cristalinos de la misma, esto es, sodio-warfarina cristalina.

El empleo de la sodio-warfarina tanto en el campo de los rodenticidas como en el de la clínica, se ha dado ya a conocer en la literatura. Un procedimiento perfeccionado para preparar disoluciones acuosas de la sodio-warfarina se funda en la reacción del hidróxido sódico con una papilla conteniendo un exceso de warfarina y en recoger la sal sólida en estado amorfo, de la disolución resultante empleando para ello etanol, según se describe en la solicitud de la patente norteamericana número de serie 335.391, presentada el 5 de febrero de 1953. Como se hace resaltar en esta solicitud anterior los derivados sólidos de metales alcalinos preparados por métodos antes conocidos, son altamente higroscópicos y son inestables en el almacenaje, como lo demuestra el cambio de color, su transformación en masas del tipo de la goma o cristal y otras alteraciones similares. Mientras el procedimiento descrito en la solicitud antes citada ha tenido éxito, empleado para la preparación de derivados salinos estables y sólidos de la warfarina, presenta ciertos inconvenientes al emplearse para la preparación particularmente en gran escala. En vista de esto, se han continuado las investigaciones para hallar un procedimiento perfeccionado de preparar la sodio-warfarina esta-



3.-

248855

ble y particularmente cristalina que pueda fácilmente conservarse en el estado suelto requerido.

5 Durante las investigaciones o durante el estudio de este problema, se han ensayado varios tipos de procedimiento con el fin de obtener sodio-warfarina cristalina en el estado estable requerido. El empleo de sistemas secos en concordancia con los métodos normales bien conocidos al tratar de los materiales enólicos como la warfarina, se comprobó también que por este camino no se llegaba a una solución satisfactoria del problema. También se ensayó el procedimiento denominado de precipitación mediante sales y que 10 propone el agregar cloruro sódico o potásico a las disoluciones acuosas de sodio-warfarina. No pudo lograrse la sodio-warfarina cristalina con el empleo de ninguna de estas sales. 15 También se ensayó la adición de sulfato de litio. Aunque esta sal origina precipitado, se comprobó ser completamente inadecuada ya que el sulfato de litio se precipita conjuntamente con la sodio-warfarina. El problema se resolvió cuando se examinaron los haluros de litio, por ejemplo el cloruro y bromuro de litio. Estos halogenuros, cuando se agregan a disoluciones 20 acuosas de alcoholes alifáticos inferiores solubles en agua, de la sodio-warfarina, se comprobó que dan lugar a la separación esencialmente completa de toda la sodio-warfarina en el estado cristalina perseguido. La sodio-warfarina cristalina se comprobó también que estaba esencialmente libre de 25 de toda contaminación por la sal de litio, esto es, que se llega al 99,8-99,9% de sodio-warfarina, como se comprueba por



, 4.-

248855

el análisis volumétrico del cloruro y secando, se llega a un derivado sódico cristalino suelto o estable a una sal del tipo perseguido. El siguiente ejemplo servirá para ilustrar la patente.

E J E M P L O

A 50 ml de una disolución acuosa de próximamente 25% en peso de sodio-warfarina, como se describió en el ejemplo III de la solicitud norteamericana n° 335.391, antes citada, se agregan 15 ml de etanol absoluto y 4,3 g de cloruro lítico, agitando. Todo el cloruro lítico se disolvió en unos pocos minutos (calentando la mezcla de reacción gracias al calor de la disolución del LiCl) y la disolución se agitó durante una hora a la temperatura del local. La agitación se continuó luego durante otras tres a cuatro horas a unos 4°C. La sodio-warfarina cristalina obtenida se separó por filtración. Puede trabajarse de diversos modos, señalándose el siguiente, solo a título ilustrativo. La torta resultante de sodio-warfarina se tritura con una mezcla de 10 ml de alcohol t-butílico y 25 ml de eter etílico seco y luego se recoge sobre un filtro. A continuación se eliminan las trazas de alcohol p-butílico lavando con eter etílico. Luego se seca la sodio-warfarina, por ejemplo al vacío, durante 4-6 horas. Se obtiene como un producto cristalino blanco y estable muy fluido, con excelente rendimiento.

Las disoluciones de sodio-warfarina empleadas en la presente patente pueden prepararse por diversos métodos conocidos en el arte. Sin embargo, como se ha indicado anterior-



5.-

248855

mente, las disoluciones se preparan preferentemente haciendo reaccionar hidróxido sódico acuoso con un exceso de warfarina (preferentemente en forma de una papilla acuosa de warfarina), eliminándose por filtración el exceso de warfarina. La concentración de la disolución de sodio-warfarina es la variable menos importante. Cuando más elevada es la concentración en sodio-warfarina de la disolución acuosa inicial que mantiene constantes otras variables, tanto más alto es el rendimiento, calculado en por cientos de la sodio-warfarina total separada. Sin embargo, ordinariamente no se empleará una concentración superior a unos 25% de sodio-warfarina acuosa, pues las disoluciones se tornan entonces demasiado viscosas y se tropieza con dificultades en la manipulación. La cantidad de haluro de litio (cloruro o bromuro) agregada a la disolución acuoso-alcohólica de sodio-warfarina debe ser la conveniente para obtener la separación esencialmente de toda la sodio-warfarina. En general, cuanto más elevada es la concentración en haluro de litio, tanto más elevado es el rendimiento. Sin embargo, se deberá emplear la concentración mas baja posible de haluro de litio, ya que la sal lítica tiene tendencia a ocluirse en los cristales de la sodio-warfarina. La cantidad optima de haluro de litio que se habrá de emplear con disoluciones de sodio-warfarina de diversas concentraciones, puede fácilmente determinarse mediante un ensayo previo. Es esencial agregar un alcohol a la disolución antes de la cristalización de la sodio-warfarina. Puede emplearse cualquier alcohol alifatico infe-



6.-

248855

rior miscible con agua (por ejemplo metanol, etanol y propa-  
nol). La cantidad óptima de alcohol que se ha de emplear va-  
ría con el alcohol empleado, con las concentraciones de sodio-  
warfarina etc., pero puede determinarse fácilmente por un en-  
sayo preliminar. En general, cuanto mayor es el por ciento en  
5 volúmen de alcohol empleado tanto menor es el rendimiento.  
Sin embargo, el alcohol debe hallarse presente en por lo menos  
unos 25% en volúmen, calculado por el agua presente. El lava-  
do o trituración de los cristales separados con disolventes  
10 orgánicos es cosa opcional, aunque de ordinario se prefiere,  
ya que facilita la eliminación de cualquier material orgánico  
indeseable y la sal lítica ocluida que pudiera hallarse pre-  
sente. También pueden emplearse diversas temperaturas durante  
la separación, aunque el empleo de temperaturas de unos 0° a  
15 10° C y preferentemente inferiores a la temperatura del local,  
se ha descubierto que acelera la separación de la sodio-warfa-  
rina. En la práctica se ha descubierto que la agitación duran-  
te la cristalización de la sodio-warfarina reduce el tamaño  
de los cristales de la sodio-warfarina y contribuye a evitar  
20 la oclusión posible del haluro de litio. La sodio-warfarina  
cristalina es estable a temperaturas hasta 200° C y puede secar-  
se por diversos procedimientos conocidos en el arte, aunque  
cuando se emplea calor, las temperaturas de secado deben en  
todos los casos quedar sustancialmente por bajo de 225-255° C,  
25 temperatura a la que se funde la sodio-warfarina y experimen-  
ta la descomposición. La sodio-warfarina obtenida por el pro-



7.-

248855

5

cedimiento de la presente patente es un producto cristalino blanco y estable que no cambia de color ni se convierte por el almacenaje en masas del tipo de goma o cristal. El almacenaje en diversas condiciones ha demostrado que el producto es sustancialmente no higroscópico y que permanece en la forma requerida cristalina y muy suelta, especialmente adecuada para emplearse como anticoagulante en la clínica y también como rodenticida.

-----



8.-

248855

N O T A.-  
-----

La presente patente de Introducción comprende las siguientes reivindicaciones:

5 1.- Procedimiento para la preparación de sodio-warfarina cristalina, estable, y suelta partiendo de disoluciones acuosas de sodio-warfarina preparadas por reacción de hidróxido sódico acuoso con un exceso de warfarina y por eliminación de este exceso de warfarina, caracterizado por comprender el agregar unos 25% en volumen de etanol a la disolución de sodio-warfarina, el agregar cloruro lítico a la disolución acuos-etanólica, el agitar la disolución resultante mientras se enfría por bajo de la temperatura del local y el recuperar de la mezcla los cristales resultantes de sodio-warfarina.

15 2.- Procedimiento para la preparación de sodio-warfarina, cristalina, estable y suelta partiendo de disoluciones acuosas de sodio-warfarina, caracterizado porque comprende la adición de un alcohol alifático inferior miscible con agua a la disolución y el cristalizar la sodio-warfarina por adición de una sal seleccionada del grupo que contiene 20 cloruro de litio y bromuro de litio, a la disolución acuos-alcohólica resultante.

25 3.- Procedimiento para la preparación de sodio-warfarina, estable cristalina y suelta, caracterizado porque comprende el agregar una sal seleccionada del grupo constituido por cloruro de litio y bromuro de litio a una disolución de alcohol alifático inferior miscible con agua de sodio-warfarina.



9.-

248855

y el recuperar los cristales resultantes de sodio-warfarina y secar los mismos cristales.

5 4.- Procedimiento para la preparación de sodio-warfarina cristalina, estable y suelta, caracterizado porque comprende la adición de cloruro de litio a una disolución acuoso-etanolítica de sodio-warfarina, el agitar la disolución resultante mientras se enfría por bajo de la temperatura del local, el recuperar los cristales resultantes de sodio-warfarina y el secar estos cristales.

10 5.- Procedimiento para la obtención de sodio-warfarina cristalina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

15 Consta esta memoria de nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de Abril de 1959.