

21 MAR. 1963

P - 23.838

272.519



283346

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

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

formulada el 13 de Diciembre 1962, con el Nº 283.346

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de DAGRA FEED PRODUCTS N.V., entidad holandesa,  
establecida en Diemen-Amsterdam, Holanda, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION  
DE BISULFITO ALCALINO DE MENADIONA".

---

Como es sabido, la vitamina K desempeña un papel en  
los procesos relacionados con la coagulación de la sangre.

En condiciones normales, lo mismo en las personas  
que en los animales domésticos agrícolas, independiente-  
5 mente del suministro exógeno, la vitamina K se forma en  
proporción suficiente por las bacterias de la flora intes-  
tinal. Con las aves de corral, esta síntesis endógena, o



bien no tiene lugar, o bien se verifica de modo insuficiente.

Por la adición de antibióticos, sulfonamidas y coccidiostáticos a los forrajes modernos, se inhibe tan intensamente el desarrollo de la flora intestinal que la síntesis endógena de vitamina K es totalmente insuficiente.

Por tanto, es necesario suministrar una cantidad adicional de vitamina K a las aves de corral, así como a los mamíferos, con estos forrajes modernos. En la práctica, esto se realiza en forma de vitamina sintética K<sub>3</sub> (menadiona; 2-metil 1,4-naftoquinona).

Del análisis de los forrajes a los que se ha añadido menadiona, se desprende que esta sustancia no es estable en estos forrajes. De acuerdo con algunos investigadores, la menadiona se combina con las proteínas procedentes de los forrajes; según otros, reacciona con diferentes agentes, tal como compuestos metálicos, sustancias alcalinas, la luz y el oxígeno. Como la menadiona, entre otras cosas, ocasiona una intensa irritación local de las membranas mucosas, el trabajo con dicha sustancia ofrece grandes inconvenientes prácticos.

La menadiona en forma del compuesto de bisulfito sódico, tiene una actividad biológica más del triple que en la forma libre (véase Voeding 21 (1960) 504-510). Sin embargo, los inconvenientes arriba citados referentes a la inestabilidad y a la irritación, los posee también, aún cuando sea en menor grado, el compuesto bisulfítico, siendo éste, además, higroscópico.

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de composiciones estables de vitamina K para uso



humano y en animales, a partir del compuesto menadiona-bisulfito alcalino.

De acuerdo con el invento, se granula un compuesto de menadiona-bisulfito alcalino, posiblemente en presencia de un agente de hinchamiento y/o agentes de carga, y los gránulos se recubren por medio de una sustancia de revestimiento que sea soluble o hinchable en agua y soluble en disolventes volátiles. La composición de menadiona-bisulfito alcalino preparada de este modo conserva más de 90% de su actividad durante 3 meses, si está mezclada con pienso que contenga mezclas de proteína y sustancias minerales, en diluciones de, por lo menos, 1:1000 a temperatura ambiente y a una humedad relativa de 55% como mínimo. Además, las composiciones en cuestión tienen las siguientes propiedades: a) en el envase sin abrir poseen cualidades de conservación en almacén casi ilimitadas; b) apenas producen irritación en las membranas mucosas; c) son sueltas y perfectamente mezclables; no son higroscópicas; e) son perfectamente solubles en agua; y f) la actividad biológica de la vitamina  $K_3$  en esta forma es igual que en la forma de la combinación menadiona-bisulfito sódico.

Para obtener cualidades de conservación en almacén que sean lo mejor posibles, se mezcla uno de los derivados acuosolubles de vitamina K arriba citados, (menadiona-bisulfito alcalino) con uno o más carbohidratos o sus polialcoholes, tal como lactosa, glucosa, maltosa, sacarosa o manitol, así como con un almidón o producto amiláceo, en forma seca o de algún otro modo. Esta mezcla se muele y luego se granula con ayuda de una cola de almidón, solución de gelatina o una solución alcohólica de poli(-vinil-



pirrolidona). Los gránulos se secan rápidamente con ayuda del calor en un secadero de suspensión o en una estufa. Después de haber llegado hasta el tamaño de grano deseado mediante molienda y tamizado, se recubren los gránulos en un aparato de mezclado rápido, granulador o en una corriente de aire, con una sustancia de revestimiento que sea soluble o hinchable en agua y también soluble en un disolvente orgánico que se evapore suficientemente a 40-50° C. Tales sustancias de revestimiento son, entre otras, polietilenglicoles, poli(vinilpirrolidonas) y metil- y etil-celulosas.

Preferiblemente, se añade una sustancia con un potencial redox más bajo, antes del granulado, sobre la composición de menadiona-bisulfito alcalino, por ejemplo, metabisulfito sódico o potásico, o ácido ascórbico. De este modo se prolonga la actividad.

Los indicios de metales, que posiblemente pueden hallarse presentes en la composición de 85%, pueden combinarse, si se desea, con agentes formadores de complejos, tal como ácido etilendiamina-tetracético.

Las composiciones, preparadas de acuerdo con el invento, son muy convenientes para mezclado en forrajes, que contienen proteínas, sustancias minerales y elementos traza. Además, pueden trabajarse perfectamente para darles la forma de tabletas o núcleos de granulados para usos farmacéuticos.

Los siguientes ejemplos se dan para explicar mejor el invento.

#### EJEMPLO 1

Se preparó una mezcla de 31.5 kg. de menadiona-bisul-



fito sódico puro; 6,0 kg. de lactosa; 3,0 kg. de almidón de patata secado; y 7,5 kg. de metabisulfito sódico. La mezcla se molió y se granuló con 0,600 kg. de poli(vinil-pirrolidona) en 12 litros de alcohol desnaturalizado. Los granos se secaron en un secadero de suspensión a 30-40°C y después moliendo hasta llevar el tamaño de grano a 0,3 mm. Posteriormente, estos granos se revistieron, en un granulador rotatorio mientras se soplabá aire caliente, con una solución de 1,00 kg. de poli(vinil-pirrolidona) en 10 l. de alcohol desnaturalizado. El producto resultante tenía un contenido de sustancia activa de 32,5%, calculado como menadiona. Al cabo de 12 meses de almacenaje, no se observó pérdida de vitamina K<sub>3</sub>. Una parte de esta composición se mezcló de modo homogéneo con 999 partes de un forraje de mañana, constituido por 12,5 partes de núcleo de forraje, 20 partes de harina de maíz, 15 partes de harina de milo, 15 partes de harina de trigo, 10 partes de harina de avena, 7 partes de sémola de salvado, 5 partes de sémola de granos de soja, 5 partes de sémola de semilla de girasol, 5 partes de harina de gluten de maíz, y 5 partes de harina de hierba. La humedad de este forraje de mañana alcanzaba 9,8%. El núcleo del forraje estaba constituido por 40 partes de harina de pescado, 15 partes de harina animal, 12,5 partes de sémola de granos de soja, 32 partes de mezcla de sustancias minerales, 2 partes de composición vitamina A-D<sub>3</sub> y 1 parte de una composición del complejo vitamina B. La mezcla de sustancias minerales aplicada estaba constituida por 50 partes de carbonato cálcico para forraje, 40 partes de fosfato cálcico para forraje, 12,5 partes de cloruro sódico yodado, 0,75 partes de sul-



1963

fato ferroso, 0,15 partes de sulfato cúprico y 0,40 partes de sulfato manganoso. En la mezcla de vitamina K- forraje de mañana preparada de este modo, el contenido de sustancia activa, calculado como menadiona, alcanzaba a 302  $\gamma$ / gramo al principio. Este contenido se redujo durante el almacenaje de 15 semanas a temperatura ambiente y una humedad relativa de 60%, a 278  $\gamma$ / gramo, de manera que se volvió a encontrar todavía 92% de la combinación menadiona-bisulfito sódico originalmente presente. En experimentos realizados con manaciona-bisulfito sódico corriente, de la misma manera y bajo las mismas condiciones, se encontró de nuevo 40-70% de la sustancia activa.

Se prepararon también núcleos de tabletas a partir de la composición que tenía 2,3% de humedad y una dureza de 3-4 kg. (Aparato de ensayo de dureza de Stokes, patente americana 2. 041 869) y constituidos, por cada núcleo, por:

2500 U.I. de vitamina A  
1,5 mg. de " B<sub>1</sub>  
1,5 mg. " B<sub>2</sub>  
0,5 mg. " B<sub>6</sub>  
500  $\gamma$  " B<sub>12</sub>  
10 mg. nicotinamida  
1,5 mg. d-pantotenato cálcico  
50  $\gamma$  ácido fólico  
2 mg. PABA  
20 mg. vitamina C  
500 U.I. vitamina D<sub>3</sub>  
1 mg. " E  
2,5 mg. bitartrato de colina  
12,5  $\gamma$  biotina

283346



1,67 mg. composición de acuerdo con el inven-  
to (correspondiente a 0,5 mg. de  
menadiona)

5 mg. almidón de patata

15 mg. goma arábica

320 mg. fosfato cálcico

5 mg. de ácido esteárico

25 sebo

Después de preparar tabletas, se encontraron 498 $\gamma$  de  
menadiona por núcleo. Durante el almacenaje de 6 meses a  
temperatura ambiente y 60% de humedad relativa no hubo una  
sola pérdida. Aplicando la combinación menadiona-bisulfito  
sódico sin revestir, en las mismas condiciones, se produjo  
una pérdida de 30-50% de la actividad.

#### EJEMPLO 2

Se preparó y se molió una mezcla de 7,42 kg. de mena-  
diona-bisulfito sódico de 85%, 1,00 kg. de sacarosa, 0,850  
kg. de almidón de maíz secado, 0,400 kg. de metabisulfito  
potásico y 60 kg. de sal disódica de ácido etilenodiamino-  
tetracético. La mezcla se granuló con 0,700 kg. de cola de  
almidón de patata al 10%. Los gránulos gruesos se secaron  
sobre láminas a 40-50° mientras se aireaban y, posterior-  
mente, moliendo y tamizando, se llevó el tamaño de grano a  
0,3 mm. Luego se recubrieron uniformemente los granos en  
un aparato de mezclado rápido por medio de 2 litros de etil-  
celulosa al 5%, disuelta en etanol desnaturalizado. Después  
de evaporar el etanol, se repitieron estos últimos trata-  
mientos. Resultó un producto con 31,4% de menadiona-bisul-  
fito sódico, llamado menadiona, que, durante el almacenaje



de 6 meses a 35°C, perdió 2,4% del contenido. Partiendo de la composición así obtenida, se preparó una composición veterinaria del complejo vitamina B con las siguientes cantidades por kg:

5

40 mg. vitamina B<sub>1</sub>

110 mg. vitamina B<sub>2</sub>

20 mg. " B<sub>6</sub>

400 γ " B<sub>12</sub>

500 mg. ácido nicotínico

10

200 mg. d-pantotenato cálcico

6000 mg. colina

120 U.I. vitamina E

67 mg. composición de acuerdo con el invento (correspondiente a 40 mg. de vitamina K<sub>3</sub> - bisulfito sódico)

15

El vehículo de la composición de complejo vitamínico B estaba constituido por una mezcla de 5% de fosfato cálcico para forraje, 70% de sémola de trigo y 25% de sémola de granos de soja. Inmediatamente después de mezclar, se encontraron 20,6 mg. de menadiona-bisulfito sódico calculado como menadiona, por kg. de composición; la humedad alcanzó 12,1%. Durante un tiempo de almacenaje de 6 meses a 15°C. y una humedad relativa de 60% se produjo una reducción a 19,8 mg. por kg. de composición; esto supone una pérdida de 3,8%. En experimentos con menadiona-bisulfito sódico ordinario realizados bajo las mismas condiciones, se produjo una pérdida de 55-60%.

20

25

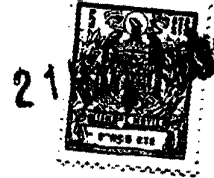
### EJEMPLO 3

**283346**

30

Se mezclaron 200 gr. de menadiona-bisulfito sódico,

283346



5 600 gr. de lactosa, 100 gr. de almidón de patata secado,  
y 50 gr. de ácido ascórbico. La mezcla se molió y se granu-  
ló con 25 gr. de poli(vinilpirrolidona), disuelta en  
250 cc. de etanol desnaturalizado. Los gránulos se seca-  
ron a 30-40°C y se llevaron hasta un tamaño de grano de  
0,3 mm. Luego se recubrieron los granos, en una corriente  
de aire a 30-40°C; por atomizado, con 25 gr. de poli(vinil-  
pirrolidona) disueltos en 500 cc. de etanol desnaturaliza-  
do. Resultó una composición con 10,4% de menadiona, cuyo  
10 contenido como tal no se redujo durante medio año a 35° C.  
Después de añadir 5% de sebo, el producto pudo convertirse  
directamente en tabletas. Almacenado durante 6 meses a 25°  
C y 60 % de humedad relativa, estas tabletas no acusaron  
en absoluto ninguna reducción en el contenido de menadiona.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en  
Holanda el 14 de Diciembre de 1961, bajo el nº 272.519, se  
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto  
sobre Propiedad Industrial.

20

#### NOTA

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta Patente de Invención  
25 en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º. - Un procedimiento para la preparación de una  
composición de bisulfito alcalino y menadiona, caracteri-  
zado porque un bisulfito alcalino y menadiona se granula,  
posiblemente con un agente hinchador y/o con agentes de  
30 carga, después de lo cual los granos son recubiertos por

283346



medio de una sustancia de recubrimiento que es soluble o hinchable en agua y soluble en disolventes volátiles.

5 2º. - Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se añade al bisulfito alcalino y menadiona, antes de la granulación, una sustancia con menor potencial redox.

3º. - Un procedimiento según el punto 2, caracterizado porque se añade metabisulfito de potasio o de sodio o ácido ascórbico.

10 4º. - Un procedimiento para la preparación de una composición de bisulfito alcalino de menadiona.

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

15 Esta Memoria consta de diez hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAR 1963

H. A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

DG/