



319447

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

UNA PATENTE DE INTRODUCCIÓN

a favor de LABORATORIOS MORGENS DEL NORTE DE AFRICA, S.L.,
de nacionalidad española, residente en MADRID, c/ Ayala
núm. 83,

por

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE ALÚMINO-PARA-AMINOSALICILATO DE CALCIO".

====

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de alúmino-para-aminosalicilato de calcio.

Entre los preparados de ácido para-aminosalicílico (llamado a continuación PAS) que se han empleado mucho en el
5 tratamiento de la tuberculosis, sus sales de sodio y de calcio son las que han sido empleadas hasta aquí con más frecuencia. Sin embargo, como ambas sales son relativamente difíciles de tragar debido a su sabor característico, y como su administración durante un largo periodo de tiempo causa
10 molestias de estómago e intestino, puede tener importancia

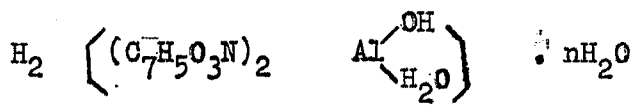


el descubrir un preparado de PAS que pueda ser tragado con facilidad sin causar efecto secundario alguno.

Según la presente invención, puede producirse una nueva sal de para-aminosalicilato que satisface los requisitos indicados anteriormente, neutralizando con hidróxido de calcio ácido alúmino-para aminosalicílico. El compuesto a obtener es una sal compleja, y precisamente alúmino-para-aminosalicilato de calcio. Se obtiene la sal en forma de cristales que son apenas solubles en agua, disolventes orgánicos como metanol, benzol, etc., y que tienen apenas sabor, de modo que puede ser administrada con facilidad en comparación con los conocidos preparados de PAS.

Además, el compuesto obtenible por la presente invención es ventajoso por contener fragmentos de molécula de calcio que lo hacen eficaz para el tratamiento de la tuberculosis y, administrado por vía oral, proporciona una prolongada concentración en sangre en comparación con otros preparados del PAS.

El ácido alúmino-para-aminosalicílico que tiene que ser empleado con materia prima en la presente invención puede obtenerse haciendo reaccionar 2 moles de ácido para-aminosalicílico, o sus sales solubles en agua como la sal sódica, con una sal de aluminio soluble en agua, como alumbre, cloruro de aluminio o sulfato de aluminio en una cantidad correspondiente a una mol de aluminio en presencia de un agente neutralizador, como bicarbonato de sodio o carbonato de sodio. El producto se presenta en forma de cristales blancos de un sabor ligeramente dulce, y es insoluble en agua y en disolventes orgánicos. El compuesto puede ser representado por la fórmula siguiente:



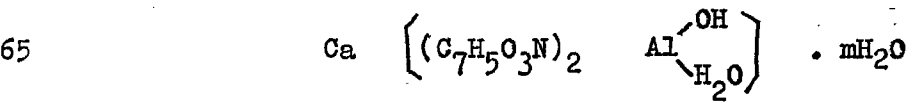
3194473



45 donde n representa la cifra del agua de cristalización, y
varía según las condiciones de secado. Corrientemente, con-
tiene 3 moles de agua de cristalización.

Según la invención, el ácido alúmino-para-aminosa-
licílico es neutralizado con hidróxido de calcio haciendo
reaccionar una sal soluble en agua de PAS con una sal de alu-
minio soluble en agua en una solución acuosa que contiene un
50 agente neutralizador para formar ácido alúmino-para-aminosa-
licílico, y añadiendo una suspensión acuosa de hidróxido de
calcio a la mezcla resultante, inmediatamente o después de
recuperar y suspender en agua el ácido. La relación molecular
preferible entre el hidróxido de calcio que tiene que añadir-
se y el ácido alúmino-para-aminosalicílico es de 1 : 1. La
55 reacción puede ser ejecutada a temperatura ambiente, aunque
es deseable estimular la reacción calentando a cerca de 40° C.
una vez que la reacción ha tenido lugar, se filtran los cris-
tales precipitados, se lava con agua y se seca, obteniéndose
60 el alúmino-para-aminosalicilato de calcio en forma de crista-
les blancos.

El alúmino-para-aminosalicilato de calcio puede ser
representado por la fórmula siguiente:



70 donde m representa la cifra del agua de cristalización, que
varía entre 3 y 7 según la temperatura de secado. Corrientemente,
puede obtenerse un compuesto con una cifra molecular
de agua de cristalización igual a 7. El contenido del agua
de cristalización puede bajar a una elevada temperatura, y
el compuesto pierde toda el agua de cristalización distinta
del agua de combinación como ligando. Por consiguiente, es
necesario tener en cuenta este comportamiento durante el se-



75 cado, siendo preferible secar el compuesto a una temperatura de 50-60° C., ya que el compuesto que debe obtenerse tiene 7 moléculas de agua de cristalización y es estable en tales condiciones.

EJEMPLO:

80 Se añadieron 42 g. de ácido alúmino-para-aminosalicílico (contenido de PAS : 72,15%, aluminio : 6,5%) a 100 g. de agua. Se añadió a la mezcla una suspensión acuosa de hidróxido de calcio preparado mezclando 14,7 g. de $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ y 8 g. de hidróxido de sodio en 50 cm^3 de agua. Se calentó la
85 mezcla a una temperatura de 40° C. y se agitó durante 2 horas. Previo enfriamiento, se filtro el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó en vacío, obteniéndose 50 g. de alúmino-para-aminosalicilato de calcio.

Análisis calculado en forma de heptahidrato:

90 PAS 57,8%; calcio 7,55%; aluminio 5,07%; agua 23,77%.

Hallazgo:

PAS 56,9%; calcio 7,37%; aluminio 5,00%; agua 23,99%.

El análisis muestra que la relación molecular de PAS, calcio y aluminio del producto es de 2 : 1 : 1. Dicha
95 substancia no revela punto definido alguno de fusión. La forma cristalina es triclínica. Peso específico : 1,57 ($D_4^{18^\circ}$), índice de refracción : $\alpha = 1,648$, $\gamma = 1,656$.

100 Todo aquello que sea accesorio en la realización del procedimiento descrito, podrá ser objeto de modificaciones y las cuestiones de forma, dispositivos y máquinas utilizadas en la ejecución de la invención deberán tomarse como de orden secundario, pudiéndose emplear aquellos que mejor convengan en tanto no alteren fundamentalmente las particularidades características.

==.==.==.==.==

319447



N O T A :

105 Descrita suficientemente la naturaleza y alcance
de la presente invención, así como la forma en que la mis-
ma puede ser llevada a la práctica, se reivindican a títu-
lo privativo las siguientes particularidades sobre las cua-
les ha de recaer la concesión del privilegio de PATENTE DE
110 INTRODUCCIÓN que se solicita.

1) . Procedimiento de preparación de alúmino-para-
aminosalicilato de calcio, c a r a c t e r i z a d o por
comprender la neutralización de ácido alúmino-para-amina-
licílico con hidróxido de calcio.

115 2) . Procedimiento de preparación de alúmino-para-
aminosalicilato de calcio, según reivindicación 1), caracte-
rizado porque en una forma de realización se añaden 42 g. de
ácido alúmino-para-aminosalicilato con contenido de ácido
para-aminosalicílico : 72,15%, y aluminio : 6,5% a 100 g.
120 de agua. Se añade a la mezcla una suspensión acuosa de hidró-
xido de calcio preparada mezclando 14,7 g. de CaCl_2 , 2 H_2O y
8 g. de hidróxido de sodio en 50 cm^3 de agua. Se calienta la
mezcla a una temperatura de 40° C. y se agita durante 2 ho-
ras. Previo enfriamiento, se filtra el precipitado resultan-
125 te, se lava con agua y se seca en vacío, obteniéndose 50 g.
de alúmino-para-aminosalicilato de calcio, demostrándose me-
diante análisis que la relación molecular de ácido para-ami-
nosalicílico, calcio y aluminio del producto es de 2 : 1 : 1
sin que dicha sustancia revele punto definido de fusión, sien-
do la forma cristalina triclinica, su peso específico : 1,57
130 ($D_4^{18^\circ}$), índice de refracción : $\alpha = 1,648$, $\gamma = 1,656$.



3). "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE ALÚMINO-PARA-AMINOSALICILATO DE CALCIO".

Todo según queda expuesto en la presente Memoria, que consta de seis hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

MADRID, 10 de Noviembre de 1.965.

P. A.
Modesto Polo
P. P.
[Signature]