



319448



10 tiempo causa molestias de estómago y de intestino, puede tener importancia el descubrir un preparado de PAS que pueda ser tragado con facilidad sin causar efecto secundario alguno.

15 Según la presente invención, puede obtenerse una nueva sal de ácido para-aminosalicílico, y precisamente un alúmino-para-aminosalicilato de calcio, que satisface los requisitos indicados anteriormente haciendo reaccionar meta-  
20 téticamente alúmino-para-aminosalicilato de sodio con una sal de calcio soluble en agua en solución acuosa. Se obtiene el compuesto en forma de cristales que son apenas solubles en agua y disolventes orgánicos como metanol, benceno, etc., y que tienen apenas sabor, de modo que pueden ser administrados con facilidad en comparación con otros preparados de PAS.

25 Además, el compuesto obtenible por la presente invención es ventajoso por contener fragmentos de moléculas 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 de PAS.

30 El ácido alúmino-para-aminosalicílico libre puede ser obtenido haciendo reaccionar 2 moles de una sal de PAS soluble en agua en una cantidad correspondiente a 1 mol de sal de aluminio soluble en agua en presencia de un agente neutralizador. El producto se presenta en forma de cristales  
35 blancos de un sabor ligeramente dulce, y es insoluble en agua y en disolventes orgánicos.

40 El análisis del ácido revela que la relación molecular entre PAS : aluminio : calcio es de 2 : 1 : 1. Puede demostrarse que el compuesto tiene 2 átomos de hidrógeno que pueden ser sustituidos con ión de metal por su espectro de absorción de rayos infrarrojos y por sus propiedades químicas

319448

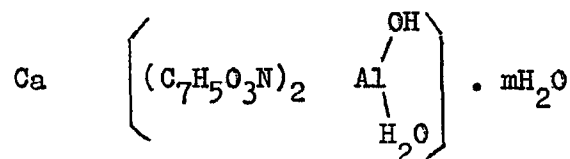


constituídas por el hecho de que el ácido es insoluble en  
agua pero soluble en soluciones alcalinas, y de que el áci-  
do reacciona con hidróxido de calcio formando su sal de cal-  
45 cio. Por consiguiente, 1 mol de ácido alúmino-para-aminosa-  
licílico puede ser disuelto en una solución acuosa de 2 mo-  
les de hidróxido de sodio, carbonato de sodio o bicarbonato  
de sodio, obteniéndose una solución transparente de alúmino-  
para-aminosalicilato de sodio. (Si la sal de sodio no puede  
50 formarse en ella, tiene que verificarse una precipitación de  
hidróxido de aluminio, pero, en tal caso, no puede observar-  
se hidróxido de aluminio). El alúmino-para-aminosalicilato  
de sodio no puede ser aislado en forma de cristales porque  
la sal es estable en forma de solución, pero inestable en  
55 forma de cristales. Las soluciones acuosas de alúmino-para-  
aminosalicilato de sodio que tienen que ser empleadas según  
la presente invención pueden ser preparadas disolviendo áci-  
do alúmino-para-aminosalicílico libre en una solución acuosa  
que disuelve la cantidad teórica de hidróxido de sodio, de  
60 carbonato de sodio o de bicarbonato de sodio. Alternativamen-  
te, puede prepararse la solución mezclando PAS, una sal de  
aluminio soluble en agua y un exceso (el necesario para di-  
solver el ácido alúmino-para-aminosalicílico) de hidróxido  
de sodio. En este caso, no puede verificarse precipitación  
65 alguna de ácido alúmino-para-aminosalicílico. Como sal de  
calcio soluble en agua, puede emplearse preferiblemente clo-  
ruro de calcio, nitrato de calcio o acetato de calcio. Las  
concentraciones más elevadas de alúmino-para-aminosalicilato  
de sodio y la sal de calcio soluble en agua se traducen en  
70 un menor volumen de la solución resultante para tratar, de  
modo que es preferible disolverlos en una concentración lo  
más alta posible, como por ejemplo la de saturación.

319448



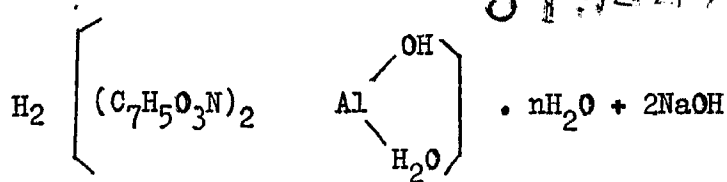
La reacción puede ser ejecutada a temperatura ambiente. Dicha reacción puede también ser realizada a cerca de 40° C., pero es preferible ejecutarla en el campo de temperatura comprendido entre 30° y 40° C. A menos que quede un gran exceso de hidróxido de sodio en la solución de alúmino-para-aminosalicilato de sodio, no es necesario ajustar la cantidad de sal de calcio soluble para añadir, ya que el producto es insoluble en agua y puede ser recuperado en forma cristalina aunque la solución madre contenga una cantidad remanente de sal de calcio. Después de la reacción, se filtra el cristal precipitado, se lava con agua y se seca, pudiéndose obtener alúmino-para-aminosalicilato de calcio en forma de cristales blancos. El compuesto puede ser representado por la fórmula siguiente:



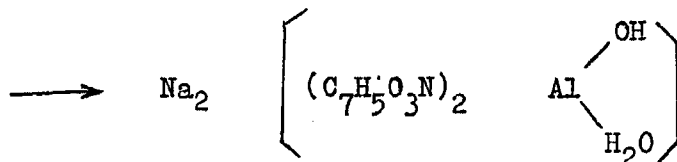
donde m representa la cifra de agua de cristalización, que es un entero comprendido entre 3 y 7, según la temperatura de secado. El contenido de agua de cristalización que se obtiene es inferior a una elevada temperatura, perdiéndose toda el agua de cristalización a 105° C. Por consiguiente, es necesario tener en cuenta este comportamiento durante el secado. Cuando se seca a 50° - 60° C., puede obtenerse el heptahidrato, siendo preferible secar el compuesto a una temperatura inferior a 60° C., ya que el heptahidrato es más estable en tales condiciones.

Pueden ilustrarse reacciones típicas de la presente invención por las ecuaciones siguientes:

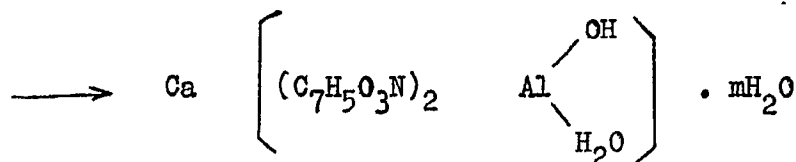
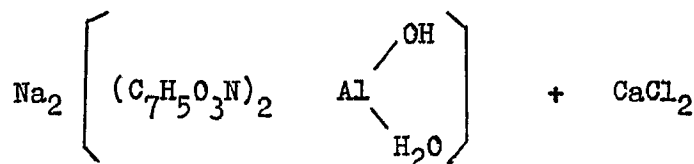
==.==.==



105



110



EJEMPLO 1:

115

Se añadieron a 160 g. de agua 42 g. de ácido alúmi-  
no-para-aminosalicílico (contenido de PAS 74,1%, aluminio  
6,69%, agua 12,96%). A la mezcla se le añadió a gotas una so-  
lución acuosa obtenida disolviendo 8 g. de hidróxido de sodio  
en 25 g. de agua para obtener una solución (pH 7,8 - 8,0).

120

A la solución se le añadió una solución de 15 g. de dihidru-  
ro de cloruro de calcio en 15 g. de agua. Se agitó la mezcla a  
40° C. durante 2 horas. Previo enfriamiento, se filtró el  
precipitado resultante, se lavó con agua y se secó, obtenién-  
dose 50 g. de alúmino-para-aminosalicilato de calcio.

125

Análisis calculado en forma de heptahidrato:

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%.

130

El producto no revela punto de fusión definido al-  
guno. La forma cristalina es triclínica. Pero específico :



1,57 ( $D_4^{15^\circ}$ ), índice de refracción:  $\alpha' = 1,648$   $\gamma = 1,656$ .

EJEMPLO 2:

Se añadieron a 0,85 Kgs. de cloruro de aluminio anhidro en 6 l. de agua 2,56 g. de PAS en 10 l. de agua. A la mezcla se le añadió un tercio de 2,35 l. de solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos - 1 hora. Luego, se reguló el pH de la mezcla sobre 8,5-9, añadiendo las partes restantes de la solución de hidróxido de sodio, produciéndose así en la solución ácido alúmino-para-aminosalicílico de sodio. Se le añadió a la solución 1,74 Kgs. de solución acuosa al 40% de cloruro de calcio. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 3 horas. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó a 50 - 60° C. durante 2 horas, obteniéndose 2,95 kgs. de alúmino-para-aminosalicilato de calcio en forma de cristales blancos.

Rendimiento: 94%. El producto fué identificado como el mismo del Ejemplo 1.

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, podrán tomarse como de orden secundario, pudiéndose emplear aquellos que mejor convengan en tanto no alteren fundamentalmente las particularidades características.

==\*==\*==\*==

3194483



N O T A :

La PATENTE DE INTRODUCCIÓN que se solicita, deberá recaer precisamente, sobre las particularidades características de las siguientes reivindicaciones:

160 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 reacción metatética de alúmino-para-aminosalicilato de sodio con una sal de calcio soluble en agua en solución acuosa.

165 2). Procedimiento de preparación de alúmino-para-aminosalicilato de calcio, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un ejemplo de realización se añaden a 160 g. de agua 42 g. de ácido alúmino-para aminosalicílico con contenido de ácido para-aminosalicílico 74,1%, y de aluminio 6,69%, con agua en la proporción de 12,96%. A la mezcla  
170 se le añade a gotas una solución acuosa obtenida disolviendo 8 g. de hidrócido de sodio en 25 g. de agua para obtener una solución pH 7,8 - 8,0. A la solución se le añade una solución de 15 g. de dihidruro de cloruro de calcio en 15 g. de agua. Se agita la mezcla a 40° C. durante 2 horas. Previo enfria-  
175 miento, se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca para obtener 50 g. de alúmino-para-aminosalicilato de calcio, cuyo producto no revela punto de fusión definido, siendo su forma cristalina triclínica, con peso específico: 1,57 ( $D_4^{15^\circ}$ ), índice de refracción: = 1,648 = 1,656.

180 3). Procedimiento de preparación de alúmino-para-aminosalicilato de calcio, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en una alternativa de realización, se añaden a 0,85 Kgs. de cloruro de aluminio anhidro en 6 l. de

319448



185 agua 2,56 g. dá ácido para-aminosalicílico em 10 l. de agua.  
A la mezcla se le añade un tercio de 2,35 l. de solución  
acuosa al 25% de hidróxido de sodio. Se agita la mezcla en  
un periodo de tiempo comprendido entre 30 minutos y 1 hora  
y luego, se regula el pH de la mezcla sobre 8,5-9, añadiendo  
190 las partes restantes de la solución de hidróxido de sodio,  
produciéndose así en la solución ácido alúmino-para-aminosa  
licílico de sodio, Se le añade a la solución 1,74 kgs. de so  
lución acuosa al 40% de cloruro de calcio. Se agita la mez-  
cla durante aproximadamente 3 horas. Se filtra el precipita-  
do resultante, se lava con agua y se seca a 50 - 60º C. du-  
195 rante 2 horas, obteniéndose 2,95 kgs. de alúmino-para-aminosa  
licilato de calcio en forma de cristales blancos.

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

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

MADRID, 10 de Noviembre de 1.965.

P. A.  
*Modesto Polo*  
P. P.  
*Marcillo*