

327127



327127

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

a favor de Don William ALCALAY MADJAR, de nacionalidad española, domiciliado en Barcelona, calle Balmes, 358, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES ORGANICAS POCO SOLUBLES DE MENADIONA BISULFITICA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de sales orgánicas poco solubles de menadiona bisulfítica.

- Existen varios casos en que resulta ventajoso transformar un fármaco determinado en un derivado poco soluble. Un ejemplo muy conocido lo constituye la penicilina. Este antibiótico es muy soluble en agua y sus soluciones se alteran rápidamente perdiendo actividad. El organismo lo elimina también con gran rapidez obligando a administraciones frecuentes, con pocas horas de interva-
- 5.
- 10.

12 MAY



327127

lo, para mantener un nivel eficaz en la sangre. Todos estos inconvenientes han sido eliminados mediante la introducción de sales poco solubles en agua, tales como la sal de procaina o de dibenciletilendiamina (benzatina).

5. En la presente memoria describiremos sales orgánicas poco solubles en agua y estables de la menadiona bisulfítica.

10. Como es sabido, la menadiona-bisulfito sódico, o vitamina K3, es el derivado antihemorrágico más usado actualmente en medicina humana y veterinaria. Desgraciadamente, tiene el gran inconveniente de ser poco estable en presencia de agua o de humedad. Por este motivo su riqueza en los piensos disminuye rápidamente, calculándose que a los tres meses, solamente queda un 30% de la cantidad inicial. Este fenómeno de descomposición aumenta con el pH del ambiente, siendo la zona de mayor estabilidad alrededor de pH 4.

15. Este grave defecto de la menadiona-bisulfito sódico queda completamente eliminado con las nuevas sales orgánicas que a continuación se describen, lográndose con ellas mezclas y piensos estables durante largo tiempo.

20. Nuestra invención permite la preparación de estas sales directamente, mezclando una solución acuosa de menadiona-bisulfito sódico con otra de una sal de amina orgánica adecuada. Se escogerá la naturaleza de estas aminas de manera que la sal orgánica de la menadiona bisulfítica se forme por doble descomposición, cristalizándose directamente a temperatura ambiente. Se pueden usar ciertas aminas

25.

327127

102 MAY



alifáticas, alicíclicas o heterocíclicas, como se describe en los ejemplos siguientes:

EJEMPLO I.

5. Se disuelven 70 g. de menadiona-bisulfito sódico en 200 cm<sup>3</sup> de agua y se añade una solución de 31,3 gr. de diclorhidrato de dibenciletilendiamina en 750 cm<sup>3</sup> de agua caliente. La menadiona-bisulfito de dibenciletilendiamina cristaliza en forma de pequeños prismas. Se filtra en frío, se lava con un poco de agua y se seca. La sal es muy poco soluble en agua fría, pero puede cristalizar en agua caliente. Tiene una riqueza de 45,9% en menadiona. Se descompone a 183-185°C aproximadamente.

EJEMPLO II.

15. Se disuelven 22 g. de clorhidrato de bencidrilamina en 150 cm<sup>3</sup> de agua caliente y se añaden 33 g. de menadiona-bisulfito sódico en polvo. La sal se separa inmediatamente en forma aceitosa, pero se vuelve rápidamente cristalina. Contiene 39,35% de menadiona, es medianamente soluble en agua, en etanol y en isopropanol.

EJEMPLO III.

20. Se disuelven 38,8 g. de sulfato de 8-hidroxi-quinoleina en 2 partes de agua y se añade una solución de 70 g. de menadiona-bisulfito sódico en 200 cm<sup>3</sup> de agua. Al poco rato cristaliza la menadiona-bisulfito de 8-hidroxi-quinoleina. Producto blanco verdoso, medianamente soluble en agua donde puede cristalizarse en caliente. Es soluble en etanol caliente, cristalizando en frío. Poco soluble en isopropanol. Se descompone a unos 165° y sus



327127

soluciones acuosas tienen un pH de 3,8 a 4,1 muy favorable en cuanto a la estabilidad del producto. En medio alcalino se libera menadiona.

EJEMPLO IV.

5. Se disuelve un mol de menadiona-bisulfito sódico en 3 partes de agua y se añade un equivalente de sulfato de 2-hidroxi-4, 6-dimetilpirimidina en solución acuosa. La sal  $C_{17}H_{18}O_6N_2S$  cristaliza rápidamente en forma de pequeños prismas. Puede cristalizarse en 10 partes de agua hirviendo, siendo poco soluble en frío. Se descompone entre 205 y 212°C (capilar). Calentando una solución acuosa con dimetilaminobenzaldehído se produce una coloración rojo violeta característica.
- 10.

15. Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles y características accesorias de los productos reaccionantes, aparatos empleados, formas de llevar a cabo las reacciones y, en general, cuanto no altere el espíritu de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

20. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de sales orgánicas poco solubles de menadiona bisulfítica, que consiste esencialmente en hacer reaccionar una solución acuosa de menadiona-bisulfito sódico con una solución acuosa

327127



sa de una sal de amina orgánica, escogiendo esta amina de tal forma que resulte, por doble descomposición, una sal de menadiona-bisulfito poco soluble, que se separa directamente de la mezcla.

5.                   2. Procedimiento para la obtención de sales orgánicas poco solubles de menadiona bisulfítica, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se utilizan aminas orgánicas, aromáticas, alifáticas, alicíclicas o heterocíclicas, mono o bibásicas, primarias, secundarias, terciarias o cuaternarias, bajo forma de una sal tal como clorhidrato, sulfato o análoga, llevando a cabo la reacción en un medio disolvente.
10.                   3. Procedimiento para la obtención de sales orgánicas poco solubles de menadiona bisulfítica, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el medio disolvente es agua o alcohol diluido.
15.                   4. Procedimiento para la obtención de sales orgánicas poco solubles de menadiona bisulfítica, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de utilizar como aminas orgánicas la 2-hidroxi-4, 6-dimetilpiramidina, la dibenciletilendiamina, la 8-hidroxiquinoleina y la bencidrilamina.
20.                   5. Procedimiento para la obtención de sales orgánicas poco solubles de menadiona bisulfítica.

25.                   Todo ello tal y como se describe y reivindica

327127

12



en la presente memoria descriptiva que consta de seis  
hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 12 de mayo de 1.966

William ALCALAY MADJAR

p.e.