



527883

MEMORIA DESCRIPTIVA

-----

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In-  
vención que, por veinte años, se solicita para España y sus  
Colonias, a favor de la firma SOCIETE DE PRODUITS CHIMIQUES  
ET DE SYNTHESE, de nacionalidad francesa, residente en ----  
Bezons (Val d'Oise) (Francia), 29 Rue Emile Zola, con prio-  
ridad de la Patente francesa nº 25.207, de fecha 20 de Ju-  
lio de 1.965.-----

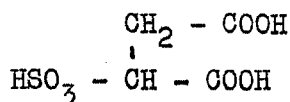
p o r

" PROCEDIMIENTO PERFECCIONADO DE PREPARACION DE LAS SALES  
DE CALCIO DEL ACIDO SULFOSUCCINICO "

-----



Las sales de calcio del ácido sulfosuccínico:



son compuestos que poseen preciosas propiedades terapéu-  
cas.

En particular, la sal tricálcica se caracteriza por una importante solubilidad y una muy reducida toxicidad que permiten una calcioterapia intensiva. Sin embargo, esta sal desarrolla en solución un pH sensiblemente alcalino, próximo de 8,3, lo que hace deseable la preparación de soluciones más neutras, preferentemente de pH comprendido entre 6,5 y 7. Para realizar estas soluciones, es necesario neutralizar exactamente el ácido sulfosuccínico o una sal ácida de calcio por el hidróxido o el carbonato de calcio.

Las preparaciones conocidas del ácido sulfosuccínico son, en todos los casos, muy laboriosas. Un método consiste en preparar un sulfosuccinato alcalino por los métodos conocidos y, después, precipitar la sal de bario insoluble para descomponerla con la cantidad apropiada de ácido sulfúrico. Este método proporciona un producto de pureza satisfactoria desde el punto de vista de utilización, pero necesita de un control analítico extremadamente estrecho tendiente a evitar la presencia de trazas de iones de bario o de iones sulfúricos incompatibles con las exigencias farmacéuticas.

El solicitante ha descubierto que es posible obtener el sulfosuccinato tricálcico o una solución neutra de sulfosuccinatos tricálcico y dicálcico haciendo reaccionar en condiciones apropiadas el bisulfito de calcio sobre el ácido maléico o el ácido fumárico bajo la forma de su sal monocálcica, y neutralizando el sulfosuccinato bicálcico así obtenido por el hidróxido o el carbonato de calcio.



Este procedimiento que, en nuestro conocimiento, aún no ha sido descrita, contiene ciertas formas de realización -- preferidas que son las siguientes:

35        1º) Una solución acuosa de bisulfito de calcio es preparada extemporáneamente a partir de anhídrido sulfuroso y de hidróxido o de carbonato de calcio puros, evitando al máximo el contacto con el aire, a fin de evitar la presencia o la formación de iones sulfúricos.

40        2º) Evitando siempre al máximo el contacto con el aire, se hace reaccionar un exceso de 1 a 50 % de bisulfito de -- calcio en fase acuosa, preparado como antes se ha dicho, sobre el maleato o el fumarato monocálcico, a una temperatura comprendida entre 30 y 100 °C, de forma que se transforma --  
45        completamente el maleato o el fumarato en sulfosuccinato. -- Su presencia (particularmente la del maleato), sería indeseable para la elaboración de un producto farmacéutico.

Se obtiene así una mezcla de sulfosuccinato dicálcico y de bisulfito de calcio.

50        3º) La mezcla obtenida es ahora calentada a ebullición, sea a la presión ordinaria o bien bajo presión ligeramente reducida, a fin de destilar una parte del agua de la mezcla reaccional. En el curso de esta destilación, el bisulfito -- de calcio pierde el anhídrido sulfuroso, que se elimina por  
55        destilación con el agua y se transforma en sulfito. Este sulfito es atacado por el sulfosuccinato dicálcico, cuya acidez es suficiente, con formación de sulfosuccinato tricálcico y liberación de una nueva cantidad de bisulfito de calcio. La reacción global equivale a una neutralización parcial del --  
60        sulfosuccinato dicálcico en sal tricálcica, por el bisulfito de calcio, con eliminación del anhídrido sulfuroso. Por esta causa , en el procedimiento de la invención, el exceso de --



65 bisulfito de calcio debe ser, en todo estado de causa, infe-  
rior a 100 %, si no restaría bisulfito en exceso no elimina-  
ble. Se termina la destilación cuando el análisis revela --  
una eliminación total del ión sulfuroso.

70 4a) Finalmente, se obtiene una solución de sulfosuccina-  
to dicálcico y de sulfosuccinato tricálcico cuya acidez li-  
bre depende del exceso de bisulfito de calcio empleado así  
que él acaba de estar explícito. Esta solución se lleva ---  
ahora a un pH deseado, comprendido entre 5 y 8, por reac---  
ción con el hidróxido o el carbonato de calcio, controlando  
periódicamente dicho pH.

75 Las sales de calcio del ácido sulfosuccínico obtenidas -  
en solución según el procedimiento de la invención, se some-  
terán a los controles analíticos usuales y se purificarán -  
con medios diversos.

80 Particularmente, se les lleva a cristalización por con--  
centración de la solución acuosa. Igualmente, es práctico -  
el provocar la cristalización por adición de un solvente --  
orgánico miscible al agua, tal como el etanol o el metanol.

En los siguientes ejemplos son descritas realizaciones -  
prácticas del procedimiento de la invención, sin que ésto -  
limite la generalidad de dicho procedimiento.

85 EJEMPLO 1.

90 A - En un matraz de 2 litros provisto de un agitador, de  
un termómetro, de un refrigerante ascendiente y de un tubo  
gasificador descendiente, se introduce: 45,8 g. de hidróxi-  
do de calcio en proporción del 97 % (0,6 mol.), y 760 ml. -  
de agua destilada. Se barre con una corriente de nitrógeno  
y después se hacen pasar burbujas de SO<sub>2</sub> gaseoso manteni-  
endo la temperatura entre 18° y 22°. Se forma seguidamente sul-  
fito de calcio poco soluble, que pasa progresivamente en so



95      lución para formación de bisulfito soluble. Cuando la solu-  
ción es límpida, se mide el calcio por complexometría y el  
SO<sub>2</sub> por iodometría. La solución es en efecto una mezcla de  
bisulfito de calcio y de SO<sub>2</sub> disueltos.

100      B - Aparte, se prepara una mezcla de 175,4 g. de ácido  
maléico concentrado a 99,2 % (1,5 mol.) y 550 ml. de agua  
destilada, a la cual se añade la cantidad de hidróxido de  
calcio concentrado calculado para, por una parte, obtener el  
maleato de calcio y, por otra, neutralizar la proporción de  
SO<sub>2</sub> libre contenido en la solución de bisulfito de calcio pre-  
parada en A.

105      C - En la solución preparada en B, se añade la solución  
preparada en A. La proporción de SO<sub>2</sub> utilizada (bisulfito de  
Ca + SO<sub>2</sub> disueltos) corresponde a aproximadamente el 5 % de  
exceso con respecto al ácido maléico de partida. Bajo refri-  
gerante a reflujo, se calienta progresivamente la mezcla de  
110      las dos soluciones para llevarla a 90-95 °C en 30 minutos,  
y se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y 30 minutos.  
Mediante dosificación iodométrica se comprueba que resta un  
ligero exceso de SO<sub>2</sub>.

115      D - Se dispone el refrigerante en posición destilación y  
destila bajo vacío moderado de 30-40 mm/Hg, manteniendo a  
50 °C. Se destila alrededor de 300 a 400 ml. de agua. En es-  
te momento, una muestra indica que la solución reaccional no  
contiene nada de SO<sub>2</sub> (test iodométrico). Un control nefelomé-  
trico indica una ausencia de iones sulfúricos. Además, un  
120      exámen polarográfico muestra la desaparición del ácido malé-  
ico.

E - Entonces, en presencia de un pH metro a electrodos,  
se neutraliza la solución por medio de hidróxido de calcio  
puro. La curva de neutralización indica un pH equivalente a



125 la sal tricálcica de 8,3 a 8,5. Se filtra la solución neu--  
tralizada y continua su concentración bajo vacío hasta una  
concentración en extracto seco de 20-21 %. Se hace cristali-  
zar el sulfosuccinato tricálcico vertiendo la solución con-  
centrada en 3 litros 5 de metanol. Se obtiene el sulfosucci-  
130 nato tricálcico puro con un rendimiento del 92-94 % calcula-  
do sobre el ácido maléico de partida.

El producto es un hidrato parcial que contiene 19,5 a --  
22 % Ca.

La sal tricálcica contiene 23,53 % de Ca y 12,55 % de S.

135 EJEMPLO 2.

Según las proporciones del ejemplo 1 y sobre cantidades  
50 veces superiores, se opera en una autoclave esmaltada de  
100 litros, calentada a vapor por doble envolvente.

140 En esta autoclave se introduce directamente el agua, el  
ácido maléico, el hidróxido de calcio y el SO<sub>2</sub> proveniente -  
de un depósito bajo presión y situado sobre una báscula. Se  
opera a 95º estando cerrado el autoclave. Se desarrolla ---  
una presión inferior a 1 Kg/cm<sup>2</sup>.

145 Después de la reacción, se trasvasa en un destilador es-  
maltado de 100 litros, y destila bajo vacío moderado para -  
eliminar el exceso de SO<sub>2</sub>.

La cristalización, en presencia de metanol, tiene lugar  
en un recipiente esmaltado de 500 litros. Los controles y -  
operaciones son idénticos a los del ejemplo 1.

150 EJEMPLO 3.

Según las condiciones del ejemplo 1, se hace reaccionar,  
en lugar del ácido maléico, una cantidad igual de ácido ---  
fumárico. Con un exceso de bisulfito de calcio del 5% y ---  
operando a 90-95º, el análisis indica una conversión total  
155 en sulfosuccinato de calcio a las dos horas y 30 minutos.

13 JUN 1965



EJEMPLO 4.

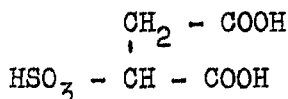
Se opera en condiciones idénticas a las del ejemplo 1 y con las mismas proporciones de reactivos. Solamente la temperatura de reacción es inferior a los 60 °C.

160 La transformación completa necesita ahora un tiempo un poco más largo, cerca de dos horas una vez que haya sido alcanzada la temperatura de 60 °C.

N O T A

165 EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente francesa nº 25.207, de fecha 20 de Julio de 1.965, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

170 1ª.- "PROCEDIMIENTO PERFECCIONADO DE PREPARACION DE LAS SALES DE CALCIO DEL ACIDO SULFOSUCCINICO", dicálcicas, tricálcicas y sus mezclas:



175 consistente en hacer reaccionar, en solución acuosa, el bisulfito de calcio sobre el maleato o el fumarato monocálcicos, a una temperatura comprendida entre 30 y 100 °C; operándose en un recipiente cerrado en el que, previamente, se ha sustituido el aire contenido por un gas inerte, con el fin de evitar la presencia o la formación de iones sulfúricos.

180 2ª.- "PROCEDIMIENTO PERFECCIONADO DE PREPARACION DE LAS SALES DE CALCIO DEL ACIDO SULFOSUCCINICO", según la 1ª reivindicación, consistente en hacer reaccionar un exceso molecular de bisulfito de calcio de 1 á 50 %, después de lo cual se destila una parte del agua de la mezcla hasta la eliminación del exceso del ión sulfuroso.

185 3ª.- "PROCEDIMIENTO PERFECCIONADO DE PREPARACION DE LAS



SALES DE CALCIO DEL ACIDO SULFOSUCCINICO", según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque, dicha destilación de parte del agua de la mezcla, se realiza destilando una parte del agua a presión ordinaria y otra parte bajo presión moderada, incluyéndose más tarde reactivos que dan lugar respectivamente al bisulfito de calcio y a los maleato y/o fumarato monocalcicos.

4a.- "PROCEDIMIENTO PERFECCIONADO DE PREPARACION DE LAS SALES DE CALCIO DEL ACIDO SULFOSUCCINICO", según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las sales se obtienen bajo la forma de soluciones que pueden ser cristalizadas por concentración o por la adición de un solvente orgánico miscible al agua.

5a.- Por último, se reivindica el objeto sobre el cual ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias,

p o r

" PROCEDIMIENTO PERFECCIONADO DE PREPARACION DE LAS SALES DE CALCIO DEL ACIDO SULFOSUCCINICO "

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria descriptiva que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 JUN 1966

P. A. S. RICHIE  
P. A.