

R-2076-13

333.156

33156
43-56



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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

LISAC, S. A.

entidad de nacionalidad española, con do-
micilio en San Fausto de Campcentellas
(Barcelona), calle Rosario, s/n, relativa
a:

"PROCESO PARA LA OBTENCION Y PURIFICACION
DE VITAMINA K₃ HIDROSOLUBLE"

=====

Inventor: D. Antonio Luis Palomo Coll



MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención se refiere a un proceso para la obtención y purificación de vitamina K₃ hidrosoluble, o sea el compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona, químicamente la 2-metil 1,4 dioxotetralin-2-sulfonatosódico, producto valioso utilizado como antihemorrágico, tanto en medicina como en veterinaria, y en piensos para la medicación de animales domésticos, siendo preparado por reacción del bisulfito sódico y 2-metil 1,4 naftoquinona. - - - - -
- 5.
10. Las principales impurezas del producto obtenido por la anterior reacción son en general sales, principalmente bisulfito sódico y acetato sódico, además de cloruros y sulfatos, con retención de mayor humedad en el proceso clásico de cristalización del agua o mezclas agua-alcohol. - - - - -
15. Así, la mayoría de las muestras comerciales presentan algunas de dichas impurezas fácilmente identificables por los procedimientos analíticos ordinarios y otras que ahora son posibles de detectar por los nuevos métodos de control establecidos con objeto de la presente invención tal como la turbidez
20. que produce una muestra de vitamina K₃ hidrosoluble impura en metanol y la deformación que experimentan las bandas del espectro I.R. de productos obtenidos por cristalización en caliente, ya que es conocido que en el tratamiento térmico del compuesto bisulfítico de la 2-metil 1,4 naftoquinona, se isome-
25. riza en el compuesto 2-metil 1,4 dihidroxi-naftalen-3-sulfonato sódico, con escasa o nula actividad antihemorrágica. - - - - -



8 NOV. 1966

- Por el proceso de la presente invención todas las anteriores dificultades han sido resueltas, obteniéndose vitamina K₃ hidrosoluble de elevada pureza, no alcanzada hasta la actualidad, consistiendo esencialmente en someter el producto bruto obtenido de la reacción del bisulfito sódico con la 2-metil 1,4 naftoquinona, a un proceso de disolución en metanol metilsulfóxido, ácidos acético o fórmico, o una mezcla adecuada de los mismos, filtrar la solución resultante y reprecipitar la vitamina K₃ hidrosoluble disuelta, mediante cetonas de 3 a 12 átomos de carbono, operando a temperaturas comprendidas entre -5°C y +40°C, siendo como es natural más aceptable operar a temperatura ambiente y enfriamiento a 5°C para conseguir la máxima precipitación del producto puro. - - - - -
- 5.
- 10.
15. Alternativamente puede procederse a obtener del producto bruto seco, la vitamina K₃ hidrosoluble, o sea el compuesto bisulfítico de la metil-1,4 naftoquinona anteriormente citado, totalmente anhidra, con eliminación de sus impurezas y rehidratación posterior. En este caso se procede a disolver el producto bruto en una mezcla de ácido acético y un anhídrido inferior, como son los anhídridos acético, propiónico, butírico, etc., con lo cual se obtiene una solución de compuesto anhidro, se diluye en una cetona y filtran las impurezas, adicionando a continuación
- 20.
25. la cantidad adecuada de agua precipita el compuesto hidratado puro. - - - - -

Con el objeto de activar la deshidratación, son



utilizables trazas de ácidos fuertes inorgánicos y orgánicos, como los ácidos sulfúrico, fosfórico, arilsulfónicos, etc, controlando la reacción a temperatura ambiente. - - - -

5. Son adecuados como agentes precipitadores, además de las cetonas mencionadas, los halogenuros de alquilo, tales como el tetracloruro de carbono, hexacloretano, tricloroetileno, diclorometano, dicloroetano, etc, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, si bien son preferidos o seleccionados unos u otros de acuerdo con el proceso tecnológico, su economía y costes de las materias.
- 10.

15. La vitamina K_3 hidrosoluble así preparada, contiene dos moles de agua de cristalización, produce soluciones claras en metanol, con ensayo negativo de cloruros, sulfatos, bisulfitos y otras sales, con ausencia absoluta de vestigios de isómeros dotados de poca o mínima actividad anti-hemorrágica. - - - - -

EJEMPLO I

20. Se disuelven 50 gramos de compuesto bisulfítico de la 2-metil 1,4 naftoquinona conteniendo 1% de humedad y 3,11% de sales y 0,1% de otras impurezas en 60 ml. de metanol a 40°C, se adicionan 2 ml. de ácido fórmico y se filtra. A la solución resultante se le añaden 500 ml. de metil-isobutilcetona y se enfría a 0-5°C, durante 15 minutos, se filtra y lava con acetona y se seca a 40°C, obteniéndose
25. dose 46 gramos de producto blanco con un rendimiento del



92-93%, punto de fusión rápido F= 105-107°C y punto de fusión lento F= 147-149°C (D). - - - - -

EJEMPLO II

- A 100 gramos de compuesto bisulfítico de la
5. 2-metil 1,4 naftoquinona, se le adicionan 30 ml. de ácido acético, 20 ml. de ácido acético con 1% de ácido sulfúrico y 100 ml. de anhídrido acético. Se agita refrigerando anteriormente y manteniendo la temperatura a 20-25°C, resultando una solución transcurridos 30 minutos, se tiene
 10. 0,5 hora más agitando. Seguidamente se añaden 25 a 50 ml. de metanol y 500 ml. de metil-isobutilcetona, se filtra y resulta una solución clara y transparente. A continuación se añaden 750 ml. de metilisobutilcetona y 20 a 25 ml. de agua, se agita enfriando a 5°C y filtra. Se consiguen 80
 15. gramos de producto blanco purísimo con dos moles de agua de cristalización. - - - - -

EJEMPLO III

- Operando como en el anterior ejemplo, una vez obtenida la solución en la mezcla de ácido acético y anhídrido acético,
20. se adicionan 500 ml. de tetracloruro de carbono y se agita enérgicamente. Se decanta el disolvente del residuo pastoso, al que se le añaden 100 ml. de metanol agitando hasta solución, se filtra, se añaden 20-25 ml. de agua y continua como en el primer ejemplo. Se obtienen 85-90%
 25. de rendimiento y punto de fusión F= 132-6°C (D). Si antes



de la adición del agua se añaden 750 ml. de tetracloruro de carbono y agita enérgicamente, el producto logrado es vitamina K₃ anhidra con punto de fusión F= 147-8°C (D) (cristal grueso) y punto de fusión F= 158-60°C (D) (precipitado como polvo impalpable). Ambos productos disueltos en metanol y por adición de agua y diisobutilcetona precipitan en forma cristalina. Todos los puntos de fusión realizados en Kofler (determinación rápida), observados lentamente varían a valores más elevados. - - - - -

5. Describas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique la esencialidad de la misma que es la que se resume y concreta en las reivindicaciones que siguen. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España y todos sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

20. 1.- Proceso para la obtención y purificación de vitamina K₃ hidrosoluble, caracterizado por el hecho de prepararse una solución del compuesto bisulfítico de la 2-metil-1,4 naftoquinona en metanol, dimetilsulfóxido acético, fórmico o en mezclas de dichos disolventes, filtrar la solución resultante y precipitar la vitamina K₃ hidroso-



luble con un compuesto orgánico líquido miscible. - - - - -

5. 2.- Proceso para la obtención y purificación de vitamina K₃ hidrosoluble, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de utilizarse juntamente con el ácido acético o fórmico un anhídrido orgánico inferior y a la solución resultante después de filtrada, se le adiciona un compuesto orgánico líquido miscible y la cantidad de agua necesaria para su hidratación. - - - - -

10. 3.- Proceso para la obtención y purificación de vitamina K₃ hidrosoluble, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de utilizarse como compuesto orgánico líquido miscible, cetonas de hasta 12 átomos de carbono, halogenuros de alquilo o hidrocarburos aromáticos. - - - - -

15. 4.- Proceso para la obtención y purificación de vitamina K₃ hidrosoluble, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de adicionarse ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, como catalizadores de la reacción, tales como ácido sulfúrico, fosfórico, arilsulfónicos y otros. - - - - -

20. 5.- "PROCESO PARA LA OBTENCION Y PURIFICACION DE VITAMINA K₃ HIDROSOLUBLE". - - - - -

Todo ello tal como se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas, foliadas y



mecanografiadas por una sola de sus caras.

- 8 NOV. 1966

Por Poder
Firmado: F. Cortijos

ct.