



335998

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I Ó N

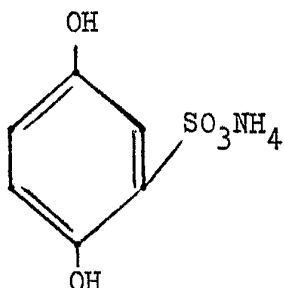
a favor de LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avda. Virgen de Montserrat, 221, por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 279.303, POR "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS SULFONADOS TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS DEL P-DIHIDROXIBENCENO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

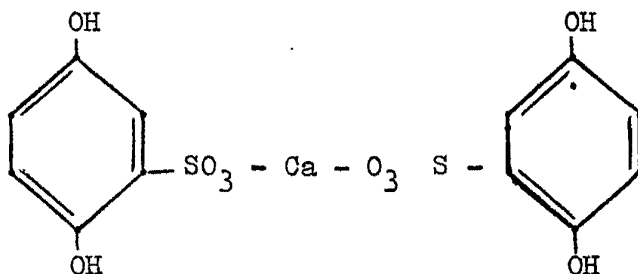
La presente invención se refiere a unas mejoras aplicables al objeto de la patente principal nº 279.303 por "Procedimiento de preparación de derivados sulfonados terapéuticamente activos del p-dihidroxibenceno.

5. Como consecuencia de experiencias farmacológicas a las que han sido sometidas varias series de derivados del para-dihidroxibenceno, hemos descubierto que los compuestos de fórmula:



335998

y



o sea, respectivamente, el para-dihidroxibenceno sulfonato de amonio y el para-dihidroxibenceno sulfonato de calcio, son especialmente valiosos en la terapéutica de la coagulación sanguínea, en particular por disminuir el tiempo de coagulación de la sangre.

5.

De acuerdo con la invención, estos derivados se preparan haciendo reaccionar la 1,4-benzoquinona con, respectivamente, el bisulfito de amonio y el bisulfito de calcio.

E J E M P L O 1.

10.

Preparación del para-dihidroxibenceno sulfonato de amonio.

A una solución alcohólica de 108 gr de 1,4-benzoquinona, se le añaden 99 gr de bisulfito de amonio puro disueltos en la cantidad suficiente de agua destilada para obtener una solución saturada a la temperatura de 0° C. La adición se efectúa lentamente, agitando y enfriando. Des-



335998

- pués de la adición se continúa la agitación durante una hora, concentrando la solución hasta que el volumen se haya reducido lo suficiente para que se inicie la cristalización. Por enfriamiento se obtiene 120 g de para-dihidroxibenceno-sulfonato de amonio. Punto de fusión 204° C.
- 5.

El producto obtenido está formado por pequeños cristales incoloros fácilmente solubles en agua y en alcohol e insoluble en éter.

- Su toxicidad en la rata es de 1200 mg/kg, es decir, que su DL_{50} = 1200 mg/kg.
- 10.

Los resultados de la determinación de su actividad antihemorrágica según el método de ROSKAM, en la oreja del conejo con una dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa son:

Conejo	peso	T. S. medio		% de inhibición
		inicial	1 hora	
1	2.050 g	210"	139"	34%
2	2.250 "	244"	146"	41%
3	2.050 "	220"	142"	36%
4	2.300 "	254"	184"	28%

E J E M P L O 2

15. Preparación del para-dihidroxibenceno sulfonato de calcio

A una solución etérea de 108 g de 1,4-benzoquina mantenida a temperatura inferior a 0° C, se le añade una solución igualmente muy fría de 102 g de bisulfito de calcio puro al 50% en agua destilada. La adición se efectúa con precaución con objeto de mantener una temperatura muy

20.

335998



baja (0°C a 4°C) en el recipiente, agitando para que se mezclen las dos soluciones, acuosa y etérea.

5. Después de la adición, se forma en la superficie una capa etérea casi incolora mientras que la capa inferior acuosa se halla fuertemente coloreada. Tras de separar la capa etérea, se concentra la capa acuosa hasta sequedad, en un recipiente adecuado, al vacío, y en corriente de un gas inerte. Se forma un residuo terroso que, después de ser recristalizado, da 100 g de p-dihidroxibenceno sulfonato
10. de calcio que se descompone, sin fundir, por encima de 250° C.

15. El producto está formado por cristales muy pequeños que comunican al conjunto un aspecto harinoso ligeramente rosáceo, color que aumenta si se mantiene en contacto del aire. El producto es muy soluble en agua y en al cocol e insoluble en éter.

Su toxicidad en el ratón es de 700 mg/kg, lo que significa que su $DL_{50}=700$ mg/kg.

20. La acción antihemorrágica ensayada según la técnica de ROSKAM, en la oreja del conejo, inyectando 2,5 mg/kg por vía intravenosa, da los siguientes resultados:

T. S. medio

<u>Conejo</u>	<u>peso</u>	<u>inicial</u>	<u>1 hora</u>	<u>% de inhibición</u>
1	2.800	251"	154"	39%
2	2.350	241"	145"	40%
3	2.500	264"	159"	40%
4	2.400	304"	190"	38%



335998

Tanto el para-dihidroxi sulfonato de amonio como el para-dihidroxibenceno sulfonato de calcio pueden ser administrados por:

5. Vía parenteral.- Inyección intravenosa o intramuscular en dosis unitarias de 250 o de 500 mg que pueden repetirse cada 4 ó 6 horas.

Vía oral:- 2 a 8 comprimidos en dosis unitarias de 250 mg en 24 horas.

10. Vía rectal.- 2 a 4 supositorios en dosis unitarias de 500 mg en las 24 horas.

Para los niños, se utilizará la mitad de la dosis.

-La solución inyectable tendrá la siguiente composición:

15. Para-dihidroxibenceno sulfonato de amonio o de calcio 0,250 g.

Agua destilada, c.s.p. 2ml.

Los comprimidos tendrán la siguiente composición:

20. Para-dihidroxibenceno sulfonato de amonio o de calcio 0,250 g

Excipiente, c.s.p. 0,400 g

Los supositorios tendrán la siguiente composición:

25. Para-dihidroxibenceno sulfonato de amonio o de calcio 0,500 g.

Excipiente, c.s.p. 2,300 g

335998

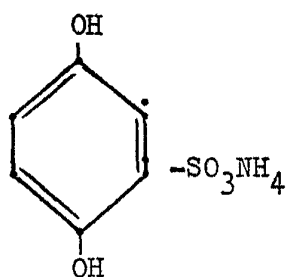
14 FNE



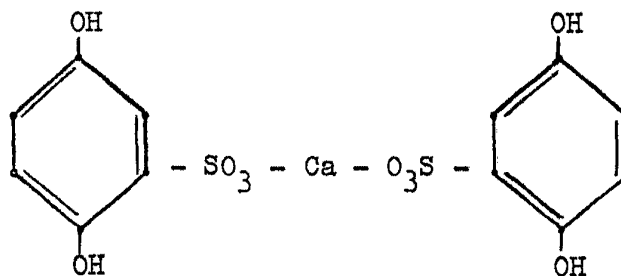
N O T A

Se reivindica como objeto del presente certificado de adición:

5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal N° 279.303 por "Procedimiento de preparación de derivados sulfonados terapéuticamente activos del p-dihidroxibenzeno", correspondientes a las fórmulas:



y



caracterizadas por el hecho de hacer reaccionar la 1,4-benzoquinona con, respectivamente, el bisulfito de amonio y el bisulfito de calcio.

10. 2. Mejoras en el objeto de la patente principal N° 279.303 por "Procedimiento de preparación de derivados sulfonados terapéuticamente activos del p-dihidroxibenzeno.

335998



La presente memoria consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 14 de Diciembre de 1966

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

p.a. I. PONTI

p.p.