



263939

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por " UN METODO PARA

PREPARAR SALICILATO DE BETAINA "

a favor de

MUNDIPHARMA A G.

domiciliado en Kaiserstrasse 4, Rheinfelden, SUIZA

Inventor: D. Alfred Halpern, de nacionalidad norteamericana.

33939



5

La presente invencion se refiere a nuevos derivados del ácido salicílico que son útiles con fines terapéuticos, a los medios para preparar dichos derivados y a su incorporación en formas posológicas adecuadas para la administración a seres humanos y animales. También se cubre el procedimiento de elevación de los niveles de salicilato en la sangre mediante la utilización de los nuevos compuestos.

10

Aunque los salicilatos se han utilizado ampliamente en la medicina clínica, son muchos los que causan molestias gastrointestinales. Otra limitación reside en la inestabilidad de los compuestos de salicilato disponibles al presente cuando se encuentran en medio acuoso. Así la aspirina (ácido acetilsalicílico) que es inestable en soluciones acuosas, queda limitada en su uso a las preparaciones sólidas anhidras y por lo tanto no se puede incorporar fácilmente en soluciones acuosas deseables, para uso pediátrico.

15

El uso de sales de sodio, potasio y amonio para disolver al ácido salicílico normalmente insoluble, introduce frecuentemente nuevas dificultades debidas al metabolismo de estos iones solubilizantes. Las dificultades aumentan en razón de las cantidades relativamente grandes de salicilatos que se administran. Por ejemplo, la administración de salicilato de sodio está contraindicada en aquéllos pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares complicadas con retención de agua. Aunque en tales casos se puede utilizar la sal potásica, las grandes cantidades de salicilatos que se requieren generalmente hacen que se exceda con frecuencia de los límites de seguridad del potasio para tales pacientes. Los derivados de amonio están también contraindicados debido a la posibilidad de perturbar el equilibrio ácido-básico de la sangre.

20

25

30

Las sales, tales como los salicilatos de aluminio, magnesio y calcio, interfieren con la solubilización del compuesto de manera que quedan restringidas a las preparaciones sólidas. Además, con frecuen-

263939



cia son higroscópicas y por consiguiente presentan problemas de estabilidad.

5

Los intentos para resolver los problemas del ácido salicílico mediante el uso de grupos orgánicos solubilizantes han tenido poco éxito. Muchos de esos derivados orgánicos son extremadamente higroscópicos y por consiguiente no se pueden emplear convenientemente para darles la forma de tabletas. Debido a las dosis elevadas de salicilatos que se utilizan en la terapia, y a los periodos prolongados de tiempo durante los cuales se administra esta medicación, la elección del componente orgánico utilizado para combinarse con el ácido salicílico resulta extremadamente importante si se quiere evitar una toxicidad acumulativa.

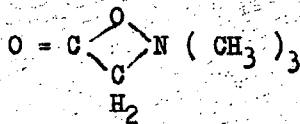
10

15

En contraste con las limitaciones de los salicilatos conocidos anteriormente, el salicilato de betaína, que es el producto de acuerdo con la presente invención, se puede administrar en grandes cantidades a los pacientes, aún a los que tienen complicaciones relativas a retención de agua, sin efectos gastrointestinales colaterales ni toxicidad acumulativa.

20

La betaína es el ácido aminoacético completamente metilado o N-trimetilglicina. Es un compuesto fuertemente polar cuya estructura es la siguiente:



25

y se puede preparar sintéticamente por reacción del ácido tricloroacético y la trimetilamina. El compuesto funde a 293°C y es soluble en agua y alcohol. Es capaz de actuar como agente metilante para ciertas reacciones biológicas de transmetilación.

30

El salicilato de betaína es un compuesto blanco cristalino, bien definido, que funde a 107-109°C y que resulta de la reacción entre la betaína y el ácido salicílico. El compuesto tiene un olor ca

263939



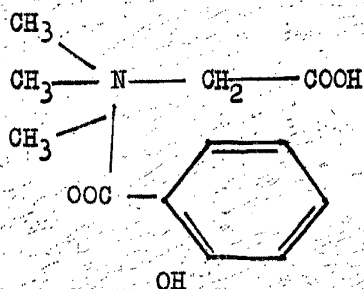
racterístico con gusto astringente ligeramente dulce y su análisis concuerda de manera excelente con los valores teóricos en lo que respecta a carbono, hidrógeno y nitrógeno. Posee espectros característicos de absorción de infrarrojo y ultravioleta.

5 El espectro ultravioleta del salicilato de betaina en metanol (véase la figura 2) revela una curva característica con dos bandas de absorción; una banda de absorción aguda que muestra un mínimo en 220 milimicrones y un máximo en 236 milimicrones y una banda moderadamente aguda con el mínimo en 250 y el máximo en 304 milimicrones.

10 El espectro infrarrojo del salicilato de betaina reproducido en la figura 1, se obtuvo empleando el espectrofotómetro Perkin-Elmer con prisma de cloruro de sodio.

15 El salicilato de betaina es ligeramente soluble en agua (0,74 gramos por ciento a 25°C) y el pH de la solución acuosa saturada es de 2,7. El compuesto es soluble en metanol, etanol, e isopropanol e insoluble el éter anhidro y bencina de petróleo. El salicilato de betaina no es higroscópico y es estable al calor y la luz. El peso molecular del salicilato de betaina es de 255,27, y se le puede denominar salicilato de N-trimetilglicina.

20



25

El salicilato de betaina es estable a las soluciones ácidas y a las soluciones alcalinas débiles hasta un pH de 8,5. Cuando el salicilato de betaina se hace reaccionar con soluciones alcalinas diluidas el ión alcalino reacciona primero para formar la sal del ácido salicílico, mientras que se libera el hidróxido de trimetilglicina. Este último compuesto, a su vez, reaccionará con cantidades adicionales de álcali para formar una sal metálica y agua. Esta propiedad suaviza-

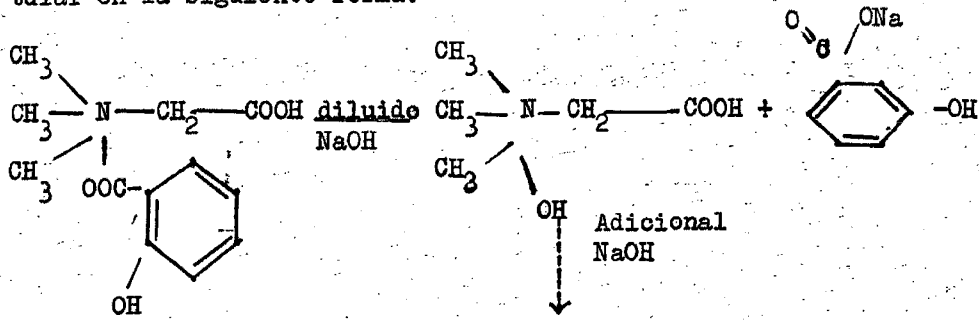
30

263939

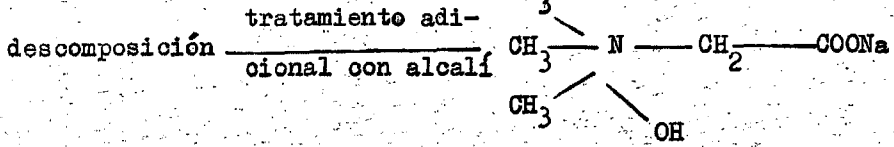


dora del salicilato de betaina aumenta la estabilidad del compuesto en contraste con las sales convencionales que se derivan de otras fases orgánicas y es única de este derivado. La reacción se puede postular en la siguiente forma:

5



10



15

El salicilato de betaina se prepara mediante la interreacción de la base betaina y el ácido salicílico en medio alcohólico anhidro. La relación preferida entre los iones reaccionantes de betaina y ácido salicílico es de 1,2:1. El empleo del ligero exceso de betaina evitará la formación de un éster por ruptura del enlace polar del anhídrido interno de la betaina. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a la temperatura ambiente ^{te} aunque el entibiamiento a 50°C acelera la velocidad de reacción. El compuesto deseado se obtiene en alto grado de pureza concentrando la mezola de reacción y cristalizando el compuesto deseado a temperatura reducida. Una característica importante de las condiciones de reacción es que se obtenga un medio esencialmente anhidro a fin de evitar la formación de una esterificación del agrupamiento anhídrido de la betaina por el ácido salicílico.

20

25

Los ejemplos siguientes ilustran el alcance de la presente invención:

Ejemplo 1.

30

A una solución de 0,12 mol de betaina, disuelta en un litro de isopropanol anhidro, se agrega lentamente y con agitación una solución

25393



de 1,0 mol de ácido salicílico disuelto en 750 centímetros cúbicos de alcohol isopropílico. La agitación se continua mientras la mezcla de reacción se entibia a 50°C durante un periodo de dos horas. Se concentra luego la solución bajo presión reducida a un décimo de su volumen original y luego se enfría durante la noche en un balde de hielo. El material sólido cristalino de color blanco se filtra y lava con dos porciones de 25 centímetros cúbicos de éter anhidro seguido de dos porciones de 25 centímetros cúbicos de agua destilada fría y se deseca luego el material sólido. El salicilato de betaina desecado funde a 107-109°C y consiste en parte de 45,9% de betaina, y 54,1% de ácido salicílico. El análisis de carbono e hidrógeno coincide bien con los valores teóricos (tanto por ciento de carbono; teórico: 56,5 hallado: 56,52; tanto por ciento de hidrógeno; teórico: 6,7; hallado 6,55; tanto por ciento de nitrógeno; teórico 5,5* hallado 5,41). El rendimiento de producto es superior al 85 por ciento.

Ejemplo 2

A una solución de un mol de cloruro de betaina disuelto en un litro de etanol absoluto, se agrega lentamente y con agitación, una solución de un mol de salicilato de sodio disuelto en un litro de etanol absoluto. Se continua la agitación mientras se calienta la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante un periodo de cuatro horas. El cloruro de sodio precipitado se filtra y la solución límpida se concentra bajo presión reducida hasta 250 centímetros cúbicos o hasta que comienza a cristalizar. Se enfría luego la solución concentrada en un balde de hielo durante la noche para permitir la cristalización completa del salicilato de betaina. El compuesto cristalino, blanco se filtra y lava con una pequeña cantidad de éter seco y luego con porciones pequeñas de agua destilada fría y se deseca. El compuesto funde a 107-109°C, y corresponde en todos los demás sentidos al salicilato de betaina aislado como resultado del Ejemplo 1. El rendimiento

253939



de compuesto deseado resultante de este procedimiento es mejor que 80%.

Ejemplo 3.

5 En lugar del alcohol isopropílico utilizado como disolvente en el Ejemplo 1, y el etanol utilizado como disolvente en el Ejemplo 2, se puede emplear cualquier otro alcohol líquido de la Clase ROH, donde R consiste en un grupo alcohol de cadena recta o ramificada que contiene de uno a cinco carbonos. Las otras etapas del proceso son exactamente las descritas en los Ejemplo 1 y 2.

Ejemplo 4.

10 En lugar de los alcoholes utilizados como disolventes en los Ejemplos 1, 2 y 3 se puede emplear en sustitución un disolvente orgánico inerte tal como benceno o tolueno en las cantidades descritas. El resto del procedimiento se llevaría a cabo en la forma ya descrita, a excepción de que el tiempo de reacción se debe aumentar en 50 a 100%.

Ejemplo 5.

15 En lugar del cloruro de betaina descrito en el Ejemplo 2, la parte correspondiente a la base de betaina se puede obtener mediante la sustitución por otra sal de betaina tal como el bromuro, nitrato o carbonato. Las restantes etapas de este proceso son las mismas y la reacción se lleva a cabo en la forma descrita.

Ejemplo 6.

20 En lugar del salicilato de sodio descrito en el Ejemplo 2, la parte correspondiente al ácido salicílico se puede obtener empleando en sustitución otros derivados metálicos del ácido salicílico tales como las sales de potasio, calcio, magnesio o aluminio. Cuando se utilizan las sales insolubles en el disolvente, resulta una suspensión del salicilato metálico en el disolvente y el tiempo de reacción se debe prolongar proporcionalmente. Así, cuando se utiliza la sal de calcio, magnesio o aluminio del ácido salicílico, el tiempo de reacción se debe prolongar por lo menos hasta doce horas. Las etapas restantes del

25

30

3939



proceso son las mismas y el compuesto resultante es idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 7.

5 Cuando se desea utilizar el salicilato de betaina como medio de elevación del nivel de salicilatos en la sangre con el objeto de tratar enfermedades reumáticas o provocar un efecto analgésico, se los administra a niveles posológicos de desde 50 a 500 miligramos, tres veces por día, según las necesidades individuales particulares del paciente. Deberán proveerse formas de presentación en dosis que incorporen de 50 a 500 miligramos de salicilato de betaina. Estas dosis se pueden ajustar a las necesidades del infante por reducción apropiada según el peso corporal.

10 Es preferible utilizar un vehículo hidroalcohólico con el objeto de preparar una preparación líquida de salicilato de betaina. Se puede utilizar el elixir iso-alcohólico o cualquier mezcla adecuada de etanol y agua, en la cual la concentración alcohólica sea por lo menos de 20% en peso. Una fórmula satisfactoria para tal preparación es la siguiente:

15 Se disuelven 10 gramos de salicilato de betaina en 300 centímetros cúbicos de etanol 95% y se lleva hasta el volumen deseado de un litro con jarabe simple, farmacopea estadounidense. Una cucharadita de té (5 centímetros cúbicos) de esta solución suministra 50 miligramos del compuesto terapéutico. Por administración apropiada de 3 a 6 cucharaditas de té diariamente, resulta un nivel elevado de ión salicilato en sangre, sin intolerancia gastrointestinal ni otras reacciones laterales nocivas.

20 Si se desea administrar este compuesto de salicilato por vía bucal empleando una forma de presentación sólida, se puede preparar tabletas o cápsulas. Una ventaja del salicilato de betaina es su estabilidad y falta de higroscopicidad únicas. La estabilidad de este

25

30



compuesto bajo las condiciones requeridas de fabricación y almacenamiento, permite la manufactura de tabletas y cápsulas por medios convencionales sin emplear técnicas especiales.

5 Cuando se utilizan tabletas y cápsulas como forma de dosificación para la administración de estos salicilatos novedosos, la gama de dosificación se puede ajustar de manera que cada tableta o cápsula contenga una cantidad terapéutica de desde 50 miligramos a 500 miligramos del compuesto apropiado. Dado que no se requieren cargas o absorbentes desecantes especiales, el tamaño resultante para las tabletas hasta
10 de 500 miligramos de dosis, permite tragarlos fácilmente.

Debido a que el salicilato de betaina no es irritante para las membranas mucosas, se lo puede administrar convenientemente por vía de supositorios. Se pueden emplear supositorios de dos gramos, que
15 contengan por lo menos 100 miligramos de salicilato de betaina, empleando ya sea manteca de cacao o las bases conocidas, mezclables con agua, para supositorios. La administración repetida no da lugar a irritación local de los tejidos y provee una absorción rápida con el aumento resultante del nivel de salicilato en la sangre que es deseable para los fines de la terapéutica.

20 La presente invención no debe considerarse limitada sino en cuanto lo establecen las reivindicaciones que se insertan a continuación, siendo la descripción precedente solo ilustrativa del invento.

REIVINDICACIONES

25 En resumen: La Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para preparar salicilato de betaina que consiste en hacer reaccionar una parte de una base de betaina con otra parte igual de ácido salicílico en un disolvente anhidro orgánico e inerte.

30 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque dicho disolvente orgánico e inerte está escogido de la clase de alco-



holes que se ajustan a la fórmula ROH en la que R es un grupo alquilo de uno a cinco carbonos.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, y 2ª, caracterizado porque dicha parte de una base de betaina es la propia betaina, y dicha parte de ácido salicílico es ácido salicílico.

4ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: " UN METODO PARA PREPARAR SALICILATO DE BETAINA "

Todo conforme se reivindica y describe en la presente memoria que consta de diez páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 12 de Enero de 1961

ALFONSO UNGRIA

P.P. *MK*

Solicitante: Mundipharma A. G.



47 252 1001

Fig. 1.

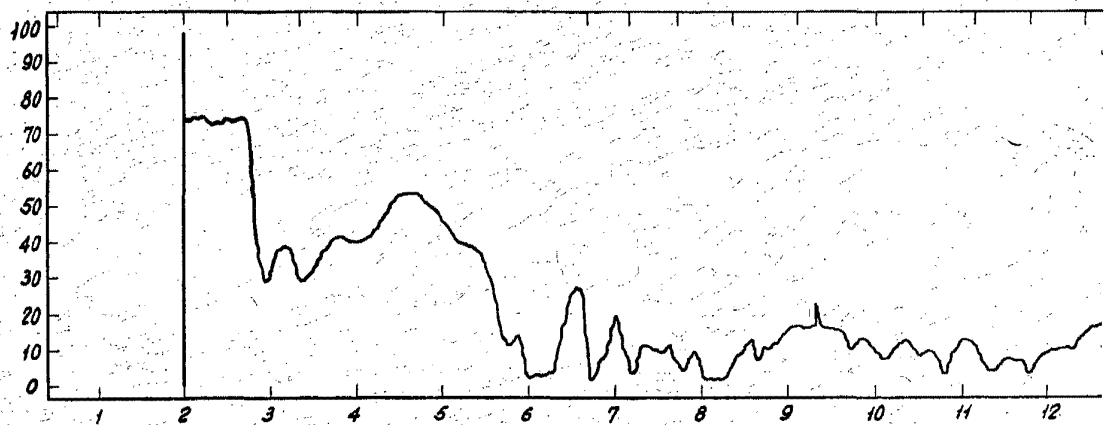
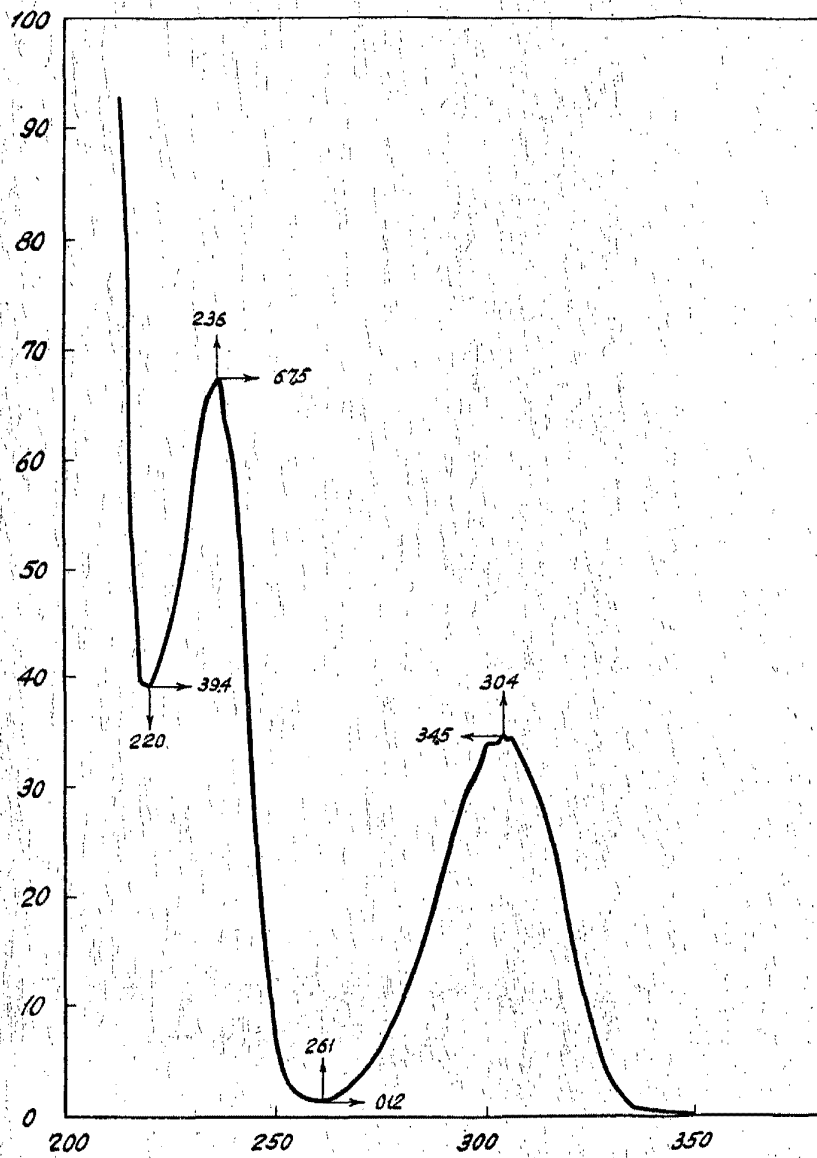




Fig. 2.

263939



ESCALA VARIABLE

MADRID, 12 DE ABRIL DE 1939

ALFONSO UNGRÍA

Ungria