



288987

PATENTE DE INVENCION

Br. 22984/62.

288987

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de productos farmacéuticos para la terapia salicífica".

Solicitante:

ASPRO-NICHOLAS LIMITED, entidad inglesa,
residente en 225 Bath Road, Slough, Buckinghamshire,
Inglaterra.

Este invento se refiere a perfeccionamientos relativos a la terapia salicífica, o sea a la terapia en la que hasta ahora se ha utilizado un salicilato.

5. Se ha observado que el compuesto ácido

288987

12



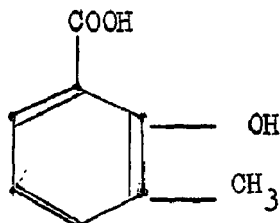
-2-

- 2-hidroxí-3-metilbenzoico tiene utilidad farmacéutica, especialmente para aplicarlo en la terapia citada. Se ha observado además que este compuesto, cuando se usa como modificación de la terapia salicílica, tiene algunas propiedades ventajosas especiales y/o carece de determinados inconvenientes con respecto a otros varios compuestos utilizados con anterioridad, o sugeridos para este objeto, incluyendo el actual salicilato más preferido, a saber el ácido acetil-salicílico. Así, además de tener una actividad farmacéutica, útil comparable a la del ácido acetil-salicílico, cuando se utiliza para indicaciones en las que el ácido acetil-salicílico se emplea normalmente, o sea como analgésico débil para dolores tales como cefalalgia, como antipirético para estados febriles y como antireumático para condiciones reumáticas, el ácido 2-hidroxí-3-metilbenzoico por otra parte es solamente (si lo es algo) un irritante gástrico suave y, además, se excreta o elimina por el paciente mucho más lentamente.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El compuesto a utilizar de acuerdo con este invento, denominado a continuación ácido 2-hidroxí-3-metilbenzoico tiene la fórmula estructural

25.

288987 -3-



- y los nombres alternativos de ácido orto-cresótico, orto-cresotínico, hidroximetatolúico y 3-metilsalicílico. Debe observarse que el grupo hidroxilo fenólico está libre; de acuerdo con este
5. invento, este grupo no lleva esencialmente un grupo acetilo u otro grupo acilo inferior. Debe observarse también que el grupo hidroxilocarboxílico está libre; y cuando en esta Memoria se hace referencia al ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico,
10. debe entenderse que se habla del ácido puro libre y no de ninguna sal o isómero del mismo, excepto en los casos en que el concepto requiera otra cosa.
15. Aunque el ácido acetil-salicílico es normalmente el fármaco más preferido para utilizarse en la terapia salicílica, adolece sin embargo del inconveniente de que su administración, dá lugar a irritaciones gástricas muy definidas, normalmente en todos los casos, inconveniente que resulta especialmente acusado en aquellas
20. circunstancias en las que haya de llevarse a cabo la administración a grandes dosis y/o durante períodos prolongados. Esta acción irritante del

288987



-4-

- ácido acetil-salicílico sobre las membranas mucosas del estómago, puede observarse en ciertos animales de experimentación, tales como los cobayas y el perro; la acción irritante se acusa en forma de úlcera en la pared estomacal y en presencia de hemorragias francas en el estómago. La relativa carencia de propiedades de irritación gástrica del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, es especialmente sorprendente cuando se tiene en cuenta el hecho de que se trata del derivado 3-metílico del ácido salicílico más que del ácido acetil salicílico, propiamente dicho. Aunque el ácido acetil-salicílico es en esencia un irritante gástrico, empezó a introducirse en la medicina hace unos 60 años, a causa de los inconvenientes todavía mayores debidos a los efectos secundarios del ácido salicílico verdadero. Este se consideraba tan irritante para el estómago, que muchos pacientes que se quejaban de náuseas, vomitos y dolores epigástricos, no podían tolerarlo en la dosis necesaria, aún cuando (como era corriente) se administraba en solución acuosa, en forma de su sal sódica, con objeto de reducir sus propiedades de irritante gástrico. Las propiedades de irritante gástrico de ácido salicílico, se han tenido tan en cuenta desde hace bastantes años, que las Farmacopeas oficiales o legales de la mayor parte si no de todos los países, han dispuesto que el ácido acetil-salicílico haya de someterse a un ensayo de limitación para asegurarse de que el contenido de ácido salicílico no
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



acetilado que pueden tener, no constituye más que trazas.

- La carencia relativa (comparado con el ácido acetil-salicílico) del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico de propiedades de irritante gástrico, es tanto más sorprendente teniendo en cuenta que las propiedades de su derivado acetilado, ácido 2-acetoxi-3-metilbenzoico (ácido acetil-3-metilsalicílico) que llegó a tener algo de empleo terapéutico, entre otras denominaciones con el nombre de "cresopirina" es un irritante gástrico pronunciado. En contraste completo con el caso en que no existe sustituyente en la posición 3, el compuesto 3-metilo no acetilado es mucho mejor que su derivado acetilado.
- La carencia sorprendente del ácido con respecto a las propiedades de irritante gástrico, hace innecesario e indeseable el acudir al empleo de soluciones acuosas de la sal sódica, como era corriente en relación con el empleo de ácido salicílico.
- Anteriormente, se ha hecho ya referencia a la excreción más lenta del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico por los individuos humanos. Una medida conveniente de la duración de la acción de un fármaco, es su llamada media vida, o sea el tiempo empleado para excretar el 50% de una dosis unitaria (como tal y/o como uno o más metabolitos) por un individuo medio. Ahora bien, se ha comprobado que la media vida del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico
5.
10.
15.
20.
25.
30.

288987.72 JUN



- 6 -

- co en los seres humanos, es del orden de 20 horas. Esto debe compararse con las medias vidas del ácido acetil-salicílico y del ácido salicílico, del orden de solamente 6 horas en los seres humanos, y resulta tanto más sorprendente al compararlo con el
5. ritmo de excreción del ácido 2-acetoxi-3-metilbenzoico (cresopirina) que es todavía más lento que el del ácido acetil salicílico (aunque es más rápido que el del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico),
10. especialmente cuando se tiene en cuenta la atribución de la excreción más lenta de la cresopirina comparada con el ácido acetil salicílico para el grupo acetilo de la primera que es más estable para la hidrólisis que el grupo acetilo de la segunda.
15. La excreción más lenta del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, puede expresarse alternativamente indicando que, mientras la excreción urinaria del salicilato después de la administración a un paciente humano de un dosis de 1 gramo
20. de ácido acetil salicílico, es virtualmente completa después de 24 horas, la excreción urinaria del salicilato después de una dosis análoga de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, continúa dentro del tercer día a contar de la administración. La
25. excreción relativamente lenta del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, dá lugar a importantes ventajas terapéuticas. Así, para mantener una concentración deseada del fármaco en la sangre de una persona humana durante la terapia, se necesitan dosis
30. menores apreciablemente y/o menos frecuentes

238987

12



-7-

de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico que en el caso del ácido acetil-salícilico. Cuando el curso de un tratamiento con ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico implica la administración de dosis menores, ade-

5. más de o con preferencia a la administración de dosis menos frecuentes, el descubrimiento del ritmo inferior de expresión se aprovecha convenientemente de modo concreto o práctico, formulando el nuevo fármaco de tal modo que una dosis unitaria de mantenimiento de la fórmula, contenga una cantidad adecuadamente disminuída del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, en comparación con la cantidad que se habría precisado si el ritmo de expresión humana hubiera sido del mismo orden que el del ácido acetil salícilico.
- 10.
- 15.

Disminuyendo el contenido de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, de este modo, puede hacerse posible que un paciente siga precisamente el mismo régimen en cuanto al número de tabletas u otras unidades de dosificación tomadas, y en cuanto a la frecuencia con que se toman, que habría seguido si hubiera utilizado el ácido acetil salícilico.

20. Esto puede resultar de ventajas especiales cuando se trata de auto-medicación, además de las ventajas derivadas de la carencia relativa de efectos secundarios indeseados y de la disminución de los costes.
- 25.

- Este invento proporciona una formulación farmacéutica que comprende ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, y un soporte oralmente ingesti-
- 30.

288987

-8-



- ble y farmacéuticamente aceptable para el mismo. Corrientemente, la formulación estará constituida por el ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, mezclado con un soporte o diluido en él, o encerrado o encapsulado en un soporte en forma de cápsula, saquito, sello, papel u otro recipiente. Un soporte, es un material sólido o líquido que sirve como vehículo, excipiente o medio para la substancia terapéutica activa. Un soporte puede añadirse a alguna
5. substancia para aumentar su masa para la facilidad de administración o de medición de la dosis, o para ayudar a la preparación de las tabletas. Este invento prevé especialmente una formulación farmacéutica como antes se ha indicado en la que el
10. soporte es un material sólido. Este invento prevé especialmente, aunque no de modo exclusivo, una tableta que contenga ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico y un soporte sólido.
15. Este invento prevé también una preparación farmacéutica constituida por ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, o que lo contenga; dicha preparación se dispersa en forma de dosificación unitaria, o sea una parte moderada o suelta que proporcione una dosis unitaria, o una mitad, o un tercio, o un cuarto de dosis unitaria, del ácido
20. 2-hidroxi-3-metilbenzoico citado. Por la denominación "parte moderada o suelta" tal como se emplea en esta memoria, se trata de indicar formas de dosificación tales como una tableta, una píldora, una cápsula, un sello, una bolsita, un polvo
- 25.
- 30.

288987¹² JU



-9-

- envuelto y un supositorio. Por la denominación "dosis unitaria" tal como se emplea en este caso, se indica salvo que el contexto precise lo contrario, una cantidad de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, de 30 a 300 mg inclusive. Unos límites preferidos son de 50 a 250 mg, y aún constituyen unos límites más preferidos los de 100 a 200 mg. Los últimos límites comprenden entre otras, dosis unitarias de 1,66 y 2,50 granos que son respectivamente el tercio y la mitad de la corriente, o sea,
5. 5 granos de contenido de ácido acetil salicílico de las dosis unitarias convencionales de este cuerpo, tal como las tabletas de ácido acetil salicílico para uso de adultos. El empleo de ácido 2-hi
10. droxi-3-metilbenzoico en estas proporciones, con objeto de mantener los niveles de salicilato terapéutico en sangre una vez se han alcanzado, corresponden al uso convencional del ácido acetil salicílico para los mismos fines, en vista de la
15. excreción más lenta del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico.

- La preparación farmacéutica en porciones moderadas o sueltas como se ha dicho, es preferible, pero no esencialmente una formulación farmacéutica como antes se indicó.
20. 25.

- Además de la substancia terapéutica presente en la preparación farmacéutica o formulación mencionada, pueden existir también excipientes, aglomerantes, cargas, diluyentes, materiales aromatizantes y otros ingredientes farma-
- 30.

288987



-10-

- céuticamente inertes, compatibles con el agente terapéutico y necesarios en la preparación farmacéutica. Las cargas, diluyentes y aglomerantes satisfactorios, comprenden por ejemplo lactosa, dextrosa, sorbitol, fécula, manteca de cacao o aceite de teobroma, alginatos, tragacanto, gelatina y jarabes, por ejemplo de frambuesa. En el caso de tabletas, debe incorporarse un lubricante para impedir que los ingredientes se adhieran y sujeten en las matrices y en los punzones de la máquina de preparación de aquéllas. Para este objeto, puede emplearse por ejemplo talco, estearato de aluminio, estearato de magnesio, estearato de calcio o agente mineral.
- 5.
- 10.
15. En el procedimiento de acuerdo con este invento, se obtienen productos útiles incorporando el ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico libre, en un soporte. Así, se preparan tabletas que contengan dicho ácido mezclándolo con uno o más de los
20. ingredientes antes citados para las tabletas, si es necesario en estado húmedo, granulando y comprimiendo la mezcla por métodos convencionales, opcionalmente en varias etapas, repitiendo la granulación y la compresión y si es preciso incorporando uno o más de dichos ingredientes en una etapa de mezcla ulterior a la primera granulación o compresión. Las cápsulas se preparan añadiendo el agente terapéutico, o sea el ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico libre, a un diluyente; mezclando
25. y llevando con la mezcla un material de encapsu-
- 30.

288987



-11-

lado, tal como la gelatina. Los supositorios se preparan disolviendo o dispersando dicho agente terapéutico en un vehículo fundido tal como aceite de teobroma y dejando que el vehículo se solidifique después de verter en moldes.

5.

Las preparaciones o formulaciones obtenidas de acuerdo con este invento, pueden comprender también, si se desea otros componentes terapéuticos adicionales, activos, tales como analgésicos, por ejemplo codeína, fenacetina, paracetamol, salicilamida cafeína y ácido acetyl salicílico.

10.

Este invento proporciona también un método para realizar la terapia salicílica, que comprende la administración al paciente humano de una formulación farmacéutica o preparación farmacéutica, de acuerdo con este invento.

15.

Este invento proporciona además un método para mantener un nivel sanguíneo deseado de salicilato en un paciente humano, beneficiándose de la terapia por ácido acetyl salicílico, y que comprende el dosificar repetidamente al paciente con ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico siendo la proporción media de administración del mismo, por unidad de tiempo, tal que se mantenga el nivel deseado y mencionado y siendo también tal que no se exceda la mitad y con preferencia el tercio de la proporción media de administración de ácido acetyl salicílico, que se precisaría para mantener el mencionado nivel deseado. La proporción media

20.

25.

30.

288987¹²



-12-

- de administración del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, puede lograrse por adaptación adecuada de las cantidades de dosis y/o por adaptación adecuada de los períodos o intervalos entre las dosis.
5. Este método de acuerdo con este invento, se continúa con preferencia durante un período superior a un día, más preferentemente superior a 3 días y muy ventajosamente de 7 días como mínimo. La unidad de tiempo con respecto a la cual se calcula la
10. proporción media de administración, es con preferencia de 12 horas como mínimo y, ventajosamente de 24 horas o superior. Las dosis repetidas se administran con preferencia a intervalos de 3 horas por lo menos y, más ventajosamente a intervalos de seis
15. horas como mínimo.
- Una característica especial de este invento consiste en el empleo de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, en combinación con el ácido acetil salicílico. Este invento se amplia para comprender el empleo de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico junto con uno o más agentes terapéuticos activos distintos, pero el empleo de ácido acetil salicílico como el otro agente mencionado, proporciona la ventaja especial, en vista de la excreción retardada del ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico, de una prolongación apreciable del período de acción de ácido acetil salicílico, contribuyendo ésta por sí misma a un logro inicial más
20. rápido del nivel deseado de salicilato en sangre,
25. con respecto al que se lograría si se empleara
- 30.

288987¹²



-13-

- solamente el ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico solo. Dado que, como materia práctica es conveniente proporcionar una sola forma de dosificación apropiada para utilizarse tanto para establecer un nivel deseado de salicilato en sangre como para mantener dicho nivel, una vez conseguido, y dado que es conveniente también proporcionar una forma de dosificación que no esté expuesta a dar lugar a resultados indeseables al emplearla, por ejemplo en casos
5. de automedicación, como si contuviera ácido acetyl salicílico como único ingrediente activo, o sea si se emplea a niveles de dosis unitarias y/o intervalos entre dosis análogos a los que se acostumbra a usar para el ácido acetyl salicílico, este invento proporciona como característica especialmente preferida el empleo de una combinación de
10. ácido acetyl salicílico y ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico en proporciones tales que se tenga en cuenta la excreción más lenta de este último y la excesiva acumulación de su concentración en sangre, que de otro modo podría presentarse, si se tomaran dosis demasiado elevadas y/o demasiado frecuentes del mismo.

- Así pues, este invento proporciona
25. una preparación y una formulación farmacéuticas como antes se dijo, que contienen a la vez ácido acetyl salicílico y ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico siendo el contenido de este último de entre 5 y 41%, con preferencia, entre 9 y 35%, y más ventajosamente entre 15 y 26% del peso de la pri-
- 30.

288987



-14-

mera.

- Este invento proporciona además una preparación farmacéutica en forma de una parte moderada o suelta que facilita dosis tanto de
5. ácido acetyl salicílico como de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico en la que el contenido de ácido acetyl salicílico en la parte moderada o suelta, es de 120 a 350 mg y con preferencia de 200 a 350 mg y en la que el contenido de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico con la parte citada, es de 30
10. a 120 mg y con preferencia de 50 a 100 mg.

- Este invento se aclara por los ejemplos detallados siguientes, en los que el ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico se denomina ácido 3-metilsalicílico que se supone será más corriente en las farmacias que el nombre químico completo antes utilizado.
- 15.

EJEMPLO 1 -

- Del modo que a continuación se describe se prepararon tabletas cada una de las cuales tenía la composición siguiente:
- 20.

Acido 3-metilsalicílico	324 mg
Fécula de maiz secada	64 mg
Estearato de aluminio	2 mg

- El ácido 3-metilsalicílico y la fécula, se hicieron pasar a través de un tamiz nº 20 y luego se mezclaron y comprimieron en forma de pedazos. Estos "pedazos" se machacaron hasta pasar por un tamiz nº 10, y se comprimieron como anteriormente, Finalmente, las ta-
- 25.
- 30.

288987 12



-15-

5. bletas primitivas se machacaron nuevamente para pasar a través de un tamiz nº 10, se mezclaron con el estearato de aluminio que se había hecho atravesar un tamiz nº 60, y se comprimieron para obtener tabletas, cada una de las cuales pesaba 390 mg.

EJEMPLO 2 -

Como se describe a continuación se prepararon tabletas de la composición siguiente.

	Acido 3-metilsalicílico	324 mg
10.	Fécula de maiz secada	79 mg
	Talco, purificado	20 mg
	Lauril-sulfato de sodio	2 mg
	Alginato P.872*	14 mg
	Estearato de aluminio	1 mg

15. * El alginato P.872 es un alginato de calcio y sodio neutro y dilatante, suministrado por Alginate Industries Ltd. Walter House, Bedford Street, Londres, W.C. 1.

20. Se preparó una pasta de fécula (1 en 10) de una proporción de la fécula (13 mg por tableta) y agua.

25. El ácido 3-metilsalicílico y el resto de la fécula, se hicieron pasar a través de un tamiz nº 20 y se mezclaron. Los polvos mezclados se amasaron con la pasta de fécula, y la masa se granuló a través de un tamiz nº 12. Los gránulos se secaron a 40°C se hicieron pasar a través de un tamiz nº 12 y se mezclaron con el talco y el lauril-sulfato sódico, el alginato P.872 y el estearato de aluminio, todo ello previamente pasado a través de
- 30.

288987 12 JUN 1954



-16-

un tamiz nº 60. Esta mezcla se comprimió a continuación para obtener tabletas cada una de las cuales pesaba 440 mg.

EJEMPLO 3 -

5. Se prepararon, como se describe a continuación, cápsulas de la composición siguiente cada una de ellas.

Acido 3-metilsalicílico	125 mg
Lactosa	25 mg

10. El ácido 3-metilsalicílico y la lactosa y se hicieron pasar a través de un tamiz nº 40, se mezclaron y se introdujeron en cápsulas de gelatina, cada una de las cuales contenía 150 mg de la mezcla.

15. EJEMPLO 4 -

Se prepararon cápsulas cada una de las cuales tenía la siguiente composición, del modo que a continuación se describe.

Acido 3-metilsalicílico	324 mg
Lactosa	26 mg

20. El ácido 3-metilsalicílico y la lactosa se hicieron pasar a través de un tamiz nº 40, se mezclaron y se introdujeron en cápsulas de gelatina, cada una de las cuales contenía 300 mg de la mezcla.

25. EJEMPLO 5 -

Del modo que luego se describe se prepararon supositorios cada uno de los cuales contenía

30. Acido 3-metilsalicílico	324 mg
-----------------------------	--------



Aceite de teobroma

1 g

5. El ácido 3-metilsalicílico, se hizo pasar a través de un tamiz nº 60 y se trituroó con el áceite fundido de teobroma a 45°C para formar una suspensión suave. La mezcla se agitó hasta que se vertió en moldes, cada uno de una capacidad nominal de 1 g, para producir los supositorios.

EJEMPLO 6 -

10. Del modo que se describe a continuación se prepararon tabletas cada una de las cuales tenía la composición siguiente:

Acido acetil salicílico	324 mg
Acido 3-metilsalicílico	65 mg
Fécula de maiz secada	83 mg
15. Estearato de aluminio	3 mg

20. El ácido acetil salicílico, el ácido 3-metilsalicílico y la fécula de maiz, se hicieron pasar a través de un tamiz nº 20, y se mezclaron. El estearato de aluminio, pasado a través de un tamiz nº 60, se mezcló con el polvo mezclado y todo ello se comprimió en forma de pedazos que se machacaron y se hicieron pasar a través de un tamiz nº 10, comprimiéndose de nuevo para obtener tabletas cada una de las cuales pesaba 475 mg.

25. EJEMPLO 7 -

Del modo que luego se describe se prepararon supositorios de la composición siguiente.

Acido 3-metilsalicílico	125 mg
30. Aceite de teobroma, hasta	1 g

El ácido 3-metilsalicílico se hizo pa-

288987

12



-18-

sar a través de un tamiz nº 60 y se trituroó con el aceite de teobroma fundido a 45°C, para formar una suspensión suave. La mezcla se agitó hasta que se vertió en moldes cada uno de ellos de 1 g de capacidad nominal, para obtener los supositorios.

5.

EJEMPLO 8 -

Tal como se describe a continuación se prepararon tabletas cada una de las cuales tenía la composición siguiente:

10.	Acido 3-metilsalicílico	125 mg
	Fécula de maiz secada	29 mg
	Estearato de aluminio	1 mg

El ácido 3-metilsalicílico y la fécula se hicieron pasar a través de un tamiz nº 20, se mezclaron y se comprimieron en forma de pedazos que se machacaron y se hicieron pasar a través de un tamiz nº 10, comprimiéndose como anteriormente. Finalmente las tabletas de los pedazos, se machacaron nuevamente para pasar a través de un tamiz nº 10, se mezclaron con estearato de aluminio que se había hecho pasar a través de un tamiz nº 60, y se comprimieron para obtener tabletas cada una de las cuales pesaba 155 mg.

15.

20.

EJEMPLO 9 -

25.

Del modo que luego se indica se prepararon tabletas, cada una de la composición siguiente:

30.

	Acido 3-metilsalicílico	125 mg
	Lactosa	199 mg
	Fécula de maiz secada	79 mg

2889872 JUN



-19-

Talco	20 mg
Laurilsulfato de sodio	2 mg
Alginato P.872	14 mg
Estearato de aluminio	1 mg

5. Se preparó una pasta de fécula (1 en 10) de una parte de la fécula (13 mg por tableta) y agua.
- El ácido 3-metilsalicílico y el resto de la fécula se hizo pasar a través de un tamiz nº 10 y se mezcló. Los polvos mezclados se amasaron con la pasta de fécula y la masa se granuló a través de un tamiz nº 12. Los gránulos se secaron a 40°C, se hicieron pasar a través de un tamiz nº 12 y se mezclaron con el talco, el laurilsulfato de sodio, el alginato P.872 y el estearato de aluminio, todo ello previamente pasado a través de un tamiz nº 60. La mezcla se comprimió a continuación para obtener tabletas cada una de las cuales pesaba 440 mg.

EJEMPLO 10 -

20. Tal como luego se describe se preparó una suspensión de la composición siguiente.
- | | |
|---|--------|
| Acido 3-metilsalicílico finamente pulverizado tamiz 200 | 1 g |
| Tragacanto pulverizado | 0,4 g |
| 25. Jarabe de frambuesa | 24 ml |
| Solución de amaranto | 0,8 ml |
| Metabisulfito sódico | 0,05 g |
| Agua destilada, hasta | 100 ml |

30. El metabisulfito sódico se disolvió en 50 ml de agua destilada, y el tragacanto se

288987¹²



-20-

dispersó en esta solución, por agitación, para formar un mucílago; que se dejó reposar hasta su clarificación.

5. El ácido 3-metilsalicílico y la solución de amaranto se trituraron en el jarabe de frambuesa y luego se añadió gradualmente el mucílago de tragacanto con agitación constante. Finalmente se agregó el agua hasta el volumen indicado. Cada cucharada de te 5 ml de la suspensión contenía 50 mg de ácido 3-metilsalicílico, y esta formulación es especialmente útil para uso pediátrico.
- 10.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace
20. constar que el invento corresponde a una Solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 14 de junio de 1.962 n° 22984 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo
25. que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS PARA LA TERAPIA SALICILICA"; caracterizándose por lo siguiente:

30. 1ª - Procedimiento de obtención de pro-

288987



-21-

- ductos farmacéuticos para la terapia salicílica, caracterizado por comprender el incorporar ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico en un soporte farmacéuticamente aceptable.
5. 2ª - Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el soporte es un soporte oralmente ingerible.
- 3ª - Procedimiento, según reivindicación 2ª, caracterizado porque el soporte citado es un sólido farmacéuticamente inerte.
10. 4ª - Procedimiento, según reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª, caracterizado por comprender el mezclar el ácido citado con un diluyente sólido inerte y el comprimir la mezcla en forma de tabletas.
15. 5ª - Procedimiento, según reivindicación 4ª, caracterizado por comprender el proporcionar la mezcla citada para formar tabletas que proporcionen una dosis unitaria de 30 a 300 mg de dicho ácido.
20. 6ª - Procedimiento, según reivindicación 4ª, caracterizado por comprender el proporcionar dicha mezcla para formar tabletas que proporcionen una dosis unitaria de 50 a 200 mg de dicho ácido.
25. 7ª - Procedimiento, según reivindicación 4ª, caracterizado por comprender el proporcionar la mezcla citada para formar tabletas que suministren una dosis unitaria de 100 a 200 mg de dicho ácido.
- 30.

288987¹²



-22-

5. 8ª - Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado por comprender el incorporar adicionalmente ácido acetil salicílico, con el ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico libre y el contenido de éste es de 5 a 41% de la cantidad de ácido acetil salicílico, en peso.

10. 9ª - Procedimiento, según reivindicación 8ª, caracterizado porque el contenido de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico es de 9 a 35% de la cantidad de ácido acetil salicílico en peso.

10ª - Procedimiento, según reivindicación 8ª, caracterizado porque el contenido de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico es de 15 a 26% de la cantidad de ácido acetil salicílico en peso.

15. 11ª - Procedimiento de obtención de productos farmacéuticos para la terapia salicílica, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 JUN 1963

ASPRO NICHOLAS LIMITED,

M. GÓMEZ ACEBO Y MODESTO
D.P.