

336881

15 FEB 1966



# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un....

## PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, Brentford,  
Middlesex, INGLATERRA.-

ENUNCIADO: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE  
LA PATENTE PRINCIPAL NUMERO 287.354

POR: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR

COMPUESTOS ANALGESICOS Y ANTIPIRETIICOS".

Prioridad: Patente británica n.º 6735/66 del 16-2-66

MS.-

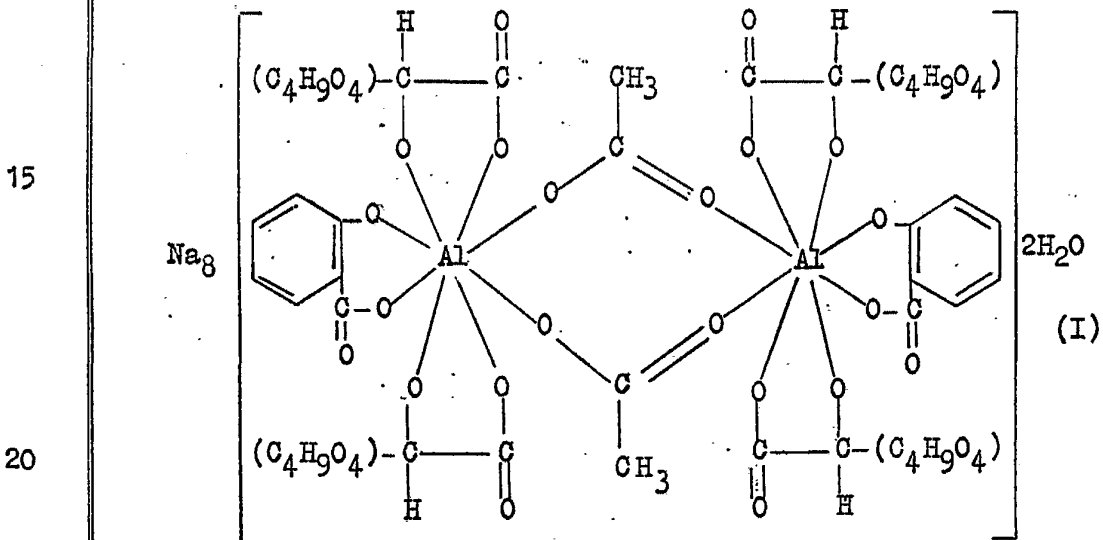
# 336881



1 Este invento se refiere a un nuevo compuesto quelato analgésico y es una ampliación del invento descrito y reivindicado en la patente nº 287.354.

5 En nuestra patente nº 287,354 describimos y reivindicamos varios compuestos quelatos que poseían actividad analgésica útil. Ahora se ha encontrado que uno de los quelatos comprendidos dentro de la clase general posee propiedades farmacológicas especialmente valiosas.

10 Por consiguiente, el presente invento proporciona tetraquis(gluconato)bis(salicilato) $\mu$ -diacetatodialuminato III octasódico dihidrato de fórmula:



25 Preferiblemente, el compuesto (I) se prepara haciendo reaccionar aluminato sódico con ácido glucónico y después haciendo reaccionar el producto con ácido acetilsalicílico.

El compuesto (I) tiene las siguientes características:

Peso molecular = 1440,788

Peso iónico medio (9 iones) = 160,09

Peso iónico medio calculado por crioscopia = 155,4

30 Cenizas (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sub>2</sub>O) calculadas = 24,91 % (en seco)

Cenizas (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sub>2</sub>O) observadas = 26,40 % (en seco)

336881



1 La fórmula empírica (monómero seco) es:

$\text{Na}_4\text{AlC}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_{19}$ , que es equivalente a

$\text{Na}_4 \text{Al}(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_7)_2(\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3)(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)$

Peso molecular = 702,379

5 Contenido en aluminio = 3,84 % de Al (en seco)

Contenido en sodio = 13,09 % de Na (en seco)

Se determinó la potencia analgésica del compuesto (I) mediante el ensayo anti<sub>n</sub>ceptivo de la fenilbenzoquinona (ensayo de contracción peritoneal del ratón modificado por Brown y Hughes, J. Pharm. Pharmacol., 1962, 14, 399-405). Se establecieron comparaciones con la aspirina y el salicilato sódico y se encontró que la analgesia con el compuesto (I) es de elevado orden y es rápida y prolongada. Los resultados son superiores a los obtenidos con salicilato sódico y comparables a los de la aspirina.

Los ensayos de la actividad antipirética se llevaron a cabo en ratones, que fueron observados durante periodos de 90 minutos mediante pares termoelectrónicos rectales y, siempre que las temperaturas individuales no se desvíen en más de 0,2°C, se administró a los conejos, por vía intragástrica una dosis de 1 mg/kg del compuesto de prueba y 0,5 g de Shigella endotoxin por vía intravenosa. Las temperaturas se registraron durante 5½ horas más. A lo largo de un periodo de 9 semanas todos los conejos de un grupo de 12 recibieron el compuesto (I), salicilato sódico y solución de control alternativamente. Se calcularon los aumentos medios de temperatura y se trazó un gráfico de la temperatura en función del tiempo; la actividad antipirética se calculó como la diferencia entre las superficies de control y de ensayo en los gráficos de temperatura/tiempo. El estudio del gráfico mos-



1 -tró una antipirexia del 50 % para el Compuesto (I) y del 32 %  
para el salicilato sódico. Los resultados para la aspirina en  
ensayos previos fueron de 52 % y 43 %.

5 Los estudios bioquímicos fueron realizados con Com-  
puesto (I), con salicilato sódico y ácido acetilsalicílico  
como compuestos de comparación, en la forma siguiente:

10 (1) Se determinaron los niveles de salicilato en el plas-  
ma sanguíneo y en la orina a diversos tiempos entre media  
hora y 24 horas, en perros Corgi, después de dosificación  
por vía oral con el Compuesto (I).

Los niveles de salicilato en el plasma humano fueron  
determinados entre 15 minutos y 3 ½ horas después de la  
administración por vía oral del Compuesto (I).

15 La excreción urinaria se estudió hasta 54 horas des-  
pués de la toma. Los niveles de salicilato en la orina y  
en la sangre se compararon con los obtenidos después de  
las tomas de salicilato sódico y ácido acetilsalicílico.

(a) Perros

20 Por vía oral se administraron dosis regulares de Com-  
puesto (I) en cápsulas (400 mg/kg), salicilato sódico  
(80 mg/kg) y ácido acetilsalicílico (90 mg/kg), sobre la  
base de un contenido en salicilato aproximadamente igual,  
en un ensayo cruzado.

25 Se sacaron muestras de sangre de una vena de la ante-  
pierna y se heparinizaron y centrifugaron. Se separó el  
plasma y se guardó durante la noche a -20°C aproximadamen-  
te. Los perros se alojaron individualmente en jaulas de  
metabolismo y se recogió la orina durante un período de  
24 horas en frascos enfriados con CO<sub>2</sub> sólido.

30 Los niveles de salicilato en plasma en perros demos-

336881



1

traron que los tres compuestos presentan diagramas de absorción similares, presentando el nivel en plasma un pico aplanado de un valor comprendido entre 155 y 185  $\mu$ g de salicilato por ml de plasma, de dos a cuatro horas después de la administración.

5

La primera serie de experimentos utilizando ocho perros proporcionó niveles en sangre hasta ocho horas después de la administración. Una segunda serie utilizando cuatro animales demostró que los niveles en plasma después de la administración de los tres compuestos declinaban con lentitud. Así a las 12 horas se registraron niveles de 106 a 132  $\mu$ g de salicilato por ml de plasma y al cabo de 24 horas de 36 a 47  $\mu$ g.

10

15

En general, no existe una tendencia concordante en las diferencias entre los niveles de salicilato libre y total. Se han observado pequeñas diferencias de posible significado en los niveles en plasma poco después de la administración de Compuesto (I) y de ácido acetilsalicílico. Así los niveles en plasma al cabo de media hora indicaron la presencia de algo de salicilato conjugado, tanto después de la administración de ácido acetilsalicílico como de Compuesto (I) (10 % del nivel de salicilato total en cada caso). De nuevo al cabo de una hora, el nivel circulante de conjugados fué similar después del ácido acetilsalicílico (11 % del nivel total de salicilato) y de Compuesto (I) (15 % del nivel total).

20

25

30

Para cada periodo de recogida se obtuvieron valores comparables para el salicilato total en orina después de la administración de Compuesto (I) o de salicilato sódico. Sin embargo, después de la administración de ácido



336881

15 FEB 1968

1 acetilsalicílico la eliminación sufrió un retraso, siendo el salicilato total aparecido entre 6 y 24 horas más del doble del nivel entre 0 y 6 horas.

(b) Humanos

5 Los sujetos tomaron en diferentes ocasiones Compuesto (I), salicilato sódico y ácido acetilsalicílico en 50 ml de solución acuosa que contenía el equivalente a 500 mg de salicilato.

10 Se sacaron muestras de sangre a intervalos de la vena cubital anterior, entre 15 minutos y 3½ horas después de la administración. Las muestras se recogieron en tubos heparinizados, se centrifugaron y el plasma separado se guardó a -20°C durante la noche.

15 Se recogió por separado la cantidad total de orina en los dos periodos de 0 a 6 horas y de 6 a 24 horas después de la administración.

20 En humanos, la absorción de los tres compuestos a partir de la solución fué rápida. Los niveles máximos en plasma después del Compuesto (I) o de salicilato sódico se alcanzaron 15 minutos después de la administración, mientras que después del ácido acetilsalicílico, el máximo se produjo al cabo de una hora. Al parecer el Compuesto (I) se absorbe apreciablemente más deprisa que el ácido acetilsalicílico pero sólo un poco más rápido que el salicilato sódico. Una hora después de la administración, los niveles de salicilato producidos por los tres compuestos fueron muy similares. Quince minutos después de la administración de Compuesto (I) y de ácido acetilsalicílico, se observaron diferencias entre los niveles de salicilato "libre" y "total" (7 % del nivel total en el primer caso

25

30



336881

1 y 24 % del total en el segundo), pero no después del salicilato sódico. Al cabo de una hora solamente existía una diferencia importante después del ácido acetilsalicílico (14 % del salicilato total).

5 Por lo tanto el Compuesto (I) se absorbió rápidamente, encontrándose presente algo de salicilato conjugado en el plasma a los 15 minutos, pero nada al cabo de una hora.

10 Los diagramas de excreción de los tres compuestos fueron similares, aunque se observaron diferencias cuantitativas. Con cada uno de los compuestos, más del 98 % del salicilato excretado apareció dentro de las 24 horas. No obstante, después de la hidrólisis completa de los metabolitos, solamente alrededor del 50 % de la dosis administrada se recuperó dentro de las 54 horas.

15 El diagrama de excreción del Compuesto (I) se semejaba más al del ácido acetilsalicílico que al del salicilato sódico. Después del Compuesto (I), sin embargo, la cantidad total de conjugados excretados fue ligeramente mayor en el periodo de 0-6 horas que en el caso del ácido acetilsalicílico y ligeramente menor en el periodo de 20 6-24 horas. El metabolismo cuantitativo del salicilato sódico diferió ligeramente del de los otros dos compuestos. La cantidad de conjugados lábiles en medio alcalino excretados después de la administración de salicilato sódico fue inferior y la cantidad de conjugados lábiles en 25 medio ácido proporcionalmente superior que después del Compuesto (I) o de ácido acetilsalicílico.

30 (2) Utilizando glóbulos rojos marcados con cromo-51 radiactivo, se determinaron los volúmenes de sangre oculta excretada después de administrar por vía oral Compuesto

336881



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

(I) a perros, a tres niveles de dosificación. Estas pérdidas de sangre se compararon con las producidas después de administración de ácido acetilsalicílico y salicilato sódico y con las de animales de control que no habían recibido ninguna dosis.

El principio del método consiste en marcar los glóbulos rojos en circulación con cromo-51 radiactivo y medir a continuación y comparar la radiactividad de las heces y muestras de sangre venosa que se sacan durante el curso del experimento.

El método utilizado para marcar los glóbulos rojos está basado en el de Bannerman (1957, Brit. Med. J. 2, 1032), que aplicó el método para medir la pérdida fecal de sangre en el hombre.

Para estos estudios se utilizaron pedigree Beagles. A continuación se resumen los resultados obtenidos:

La administración de Compuesto (I) al nivel próximo a la toxicidad de 1500 mg/kg diarios durante 28 días (equivalente a 391 mg/kg de ácido acetilsalicílico, es decir 75 granos de ácido acetilsalicílico cada 6 horas a un hombre de 50 kg) produjo un notable aumento en la pérdida de sangre gastro-intestinal similar al producido por 150 mg/kg diarios de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, a dosis de 1000 mg/kg y 400 mg/kg, el Compuesto (I) no produce ninguna pérdida fecal de sangre significativa.

Se realizaron ensayos en personas voluntarias utilizando la técnica de glóbulos rojos marcados con cromo-51 radiactivo.

Inicialmente, se administró a 6 sujetos el Compuesto (I) a una dosis equivalente a 10 g de ácido acetilsalicí-



336881

1 lico tres veces al día, antes de las comidas, durante un  
total de cinco días. La pérdida de sangre en las deposi-  
ciones se midió durante un periodo anterior a los cinco  
días de tratamiento y las medidas se continuaron hasta po-  
5 co después del final del tratamiento.

Después se administraron a 12 sujetos dosis mayores  
de Compuesto (I) equivalentes a 20 g de ácido acetilsali-  
cílico, tres veces al día. Un tratamiento de cinco días  
fue seguido, después de un intervalo de dos días sin dro-  
10 ga, por un tratamiento de cinco días con ácido acetilsali-  
cílico, administrándose 20 g tres veces al día. En los dos  
casos se invirtió deliberadamente el orden de toma de las  
drogas. La administración de elevadas dosis de drogas con  
el estómago vacío se realizó para obtener un ensayo severo  
15 de la probabilidad de producir pérdida de sangre intesti-  
nal de cada droga.

La hemorragia intestinal fue despreciable o nula en  
todos los sujetos que recibieron Compuesto (I) con una  
sola excepción, habiendo recibido este sujeto ácido ace-  
20 tilsalicílico durante cinco días antes de tomar el Compues-  
to (I). Durante este tiempo sangró intensamente y conti-  
nuó sangrando en menor grado cuando tomó Compuesto (I)  
durante la semana siguiente. En este caso la hemorragia  
se atribuyó a los efectos posteriores del ácido acetilsa-  
25 licílico. Una hemorragia similar, pero menos marcada, siem-  
pre sigue a la administración de grandes dosis de ácido  
acetilsalicílico. En este aspecto el Compuesto (I) presen-  
ta una clara y evidente ventaja sobre el ácido acetilsali-  
cílico.

30 En estudios previos se ha observado que se producen

336881



1 - pérdidas de sangre en todos los sujetos, ya sea durante la administración de ácido acetilsalicílico o inmediatamente después.

5 La invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el Compuesto (I) junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Las composiciones se destinan preferiblemente a la administración por vía oral en forma de tabletas, jarabes, preparaciones granuladas y formas similares, en las cuales se incluyen los aditivos, excipientes, colorantes, saborizantes y otros materiales usuales.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

Materiales requeridos para 1 g/mol de compuesto:

15 95,29 g de aluminato sódico con un 93,80 % de material de relación molecular  $\text{Na}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3 = 1:1,24$   
180,16 g de ácido acetilsalicílico  
359,90 g de glucono-delta-lactona (99 %)  
109,41 g de hidróxido sódico.

20 El aluminato sódico se agita en 150 ml de agua durante 30 minutos. Mientras tanto se agita el 20 % de la glucono-delta-lactona (71,98 g) en 100 ml de agua hasta disolución. A continuación se añade la solución de ácido glucónico sobre la solución de aluminato sódico.

25 A continuación se disuelve en la solución el 30 % del ácido acetilsalicílico sólido (54,05 g), teniendo cuidado de agitar intensamente y de no añadir el ácido acetilsalicílico con demasiada rapidez. Cuando se ha disuelto se añaden unos 15 g de coadyuvante de filtración Hyflo Supercel y se filtra  
30 estando todavía templada la solución. Entonces se añade el

336881

15



1 - resto de la glucono-delta-lactona (287,92 g) disuelto en 130 ml de agua.

5 Con continua agitación, se añade gradualmente el ácido acetilsalicílico restante (126,11 g) sobre el hidróxido sódico en 180 ml de agua. La segunda solución se añade sobre la primera agitando constantemente y la mezcla se evapora a sequedad (hasta peso constante) a 70°C y en vacío.

10 Con esto se obtiene un sólido no cristalino, de color blanco sucio, inodoro y con un intenso sabor, que posee las siguientes propiedades:

Solubilidad en agua a 25°C > 80 % en peso/volumen  
Insoluble en éter, cloroformo, benceno, alcohol y tetracloruro de carbono  
pH de la solución al 40 % = 7,10

15 La solución al 40 % es transparente, de color paja y tiene un olor ligeramente agrio.

Capacidad de neutralización de ácidos:

1 g (en seco) en 200 ml de agua requieren 5,4 ml de ácido clorhídrico N para reducir el pH a 3.

20 Rotación específica = 30,5°

Absorción ultravioleta

Longitud de onda	Máximo o mínimo	$\frac{1\%}{E_1 \text{ cm}}$
230 m $\mu$	Máximo	98,09
259 m $\mu$	Mínimo	3,45
25 297 m $\mu$	Máximo	49,50

Indice de refracción,

Solución al 10 % en peso/volumen en H<sub>2</sub>O = 1,349

Cenizas sulfatadas,

30 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> determinados por pesada inmediatamente después de cesar el desprendimiento de humos



336881

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

blancos de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:

Calculado = 63,75 % en peso/peso (en seco)

Observado = 64,50 %

EJEMPLO 2

Preparación de un jarabe analgésico saborizado.

Se tomaron los siguientes materiales:

	<u>% en peso/volumen</u>
Aluminato sódico seco al 93,8 %	
(Na <sub>2</sub> O : Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> = 1,24)	6,347
Glucono-delta-lactona	22,241
Acido acetilsalicílico	12,000
Hidróxido sódico	6,807
Sacarosa	40,000
Color y sabor c.s.	

El aluminato sódico seco se suspende en el 20 % aproximadamente del agua utilizable y se agita durante 30 minutos. Sobre esta suspensión se añade el 20 % de la glucono-delta-lactona disuelta en otro 20 % del agua. A continuación se disuelve en la solución alrededor del 30 % del ácido acetilsalicílico sólido. La glucono-delta-lactona restante se disuelve en el 40 % del agua (templada) y la solución se añade sobre la ya preparada. El resto del ácido acetilsalicílico se disuelve en una solución del hidróxido sódico en el agua restante y esta solución se añade sobre la masa principal. La temperatura se mantiene a unos 80°C durante 30 minutos. Después de filtrar a través de un lecho preparado, se disuelve el azúcar en la solución y se añaden los colorantes y saborizantes. El producto resultante contiene el equivalente a 10 g de ácido acetilsalicílico en 5 ml de jarabe.

El Compuesto (I) es un antiácido regulador así como un



336881

1 compuesto analgésico. Se ha encontrado que 5 ml de producto  
sometido al ensayo de Gore, Martin y Taylor (Ref: J. Pharm.  
Pharmacol. 5, 686-691, 1953) neutralizan 12,0 ml de ácido  
clorhídrico N hasta pH 3, siendo el pH máximo 5,2.

5 EJEMPLO 3

Preparación de un producto granular efervescente.

Para preparar 100 g de gránulos efervescentes se toma-  
ron los siguientes materiales:

	Aluminato sódico seco "Alfloc"	6,342 g
10	Acido acetilsalicílico B.P.	11,990 g
	Glucono-delta-lactona	23,952 g
	Hidróxido sódico B.P.	7,282 g
	Acido cítrico monohidrato B.P.	5,926 g
	Acido tartárico B.P.	20,828 g
15	Sesquicarbonato sódico dihidrato	28,161 g
	Edulcorante y saborizante c.s.	

Se prepara una solución de Compuesto (I) en la forma  
descrita en el Ejemplo 2 (es decir hasta la etapa anterior a  
la adición de la sacarosa). A continuación se evapora a se-  
quedad en un evaporador de vacío la solución con aspecto de  
20 jarabe, obteniéndose un sólido coposo y ligero.

Se mezclan los ácidos cítrico y tartárico y la mitad  
del sesquicarbonato y se deja en reposo sin agitación duran-  
te algunos minutos; con esto se obtiene una masa ligeramen-  
25 te pastosa. El Compuesto (I) y el sesquicarbonato sódico res-  
tante (con el que se incorporan el edulcorante y el sabori-  
zante) se añade en porciones alternas sobre la masa y se rea-  
nuda entonces el mezclado hasta el punto de un gránulo bien  
formado. Los gránulos se secan a 50°C.

30 Se obtiene un producto en el que el dióxido de carbono

336881



1 - disponible es del orden del 10 % disolviendo 5 g en un bre-  
 baje de agua para dar una solución transparente que contiene  
 el equivalente de 10 g de ácido acetilsalicílico. El empleo  
 de sesquicarbonato sódico facilita el proceso de granulación  
 5 y da un producto con características de solubilidad excep-  
 cionalmente buenas.

EJEMPLO 4

Preparación de una tableta analgésica efervescente.

10	Compuesto (I)	350,00 g
	Acido cítrico monohidrato	96,43 g
	Acido tartárico	304,11 g
	Sesquicarbonato sódico dihidrato	411,14 g
	Edulcorante y saborizante c.s.	

15 El granulado se realiza por el método descrito en el  
 Ejemplo 3. Los gránulos secos se pasan por un tamiz de 30 ma-  
 llas y se mezclan con 2 % de lubricante polietilenglicol  
 4000. La mezcla se comprime para dar tabletas de 4 g que con-  
 tienen el equivalente a 5 g de ácido acetilsalicílico.

EJEMPLO 5

20 Preparación de un polvo analgésico soluble, saborizado

20	Compuesto (I)	70,000 g
	Sesquicarbonato sódico dihidrato	3,948 g
	Acido tartárico	3,835 g
	Sacarosa	5,525 g
25	Ciclamato sódico	4,144 g
	Saborizante c.s.	

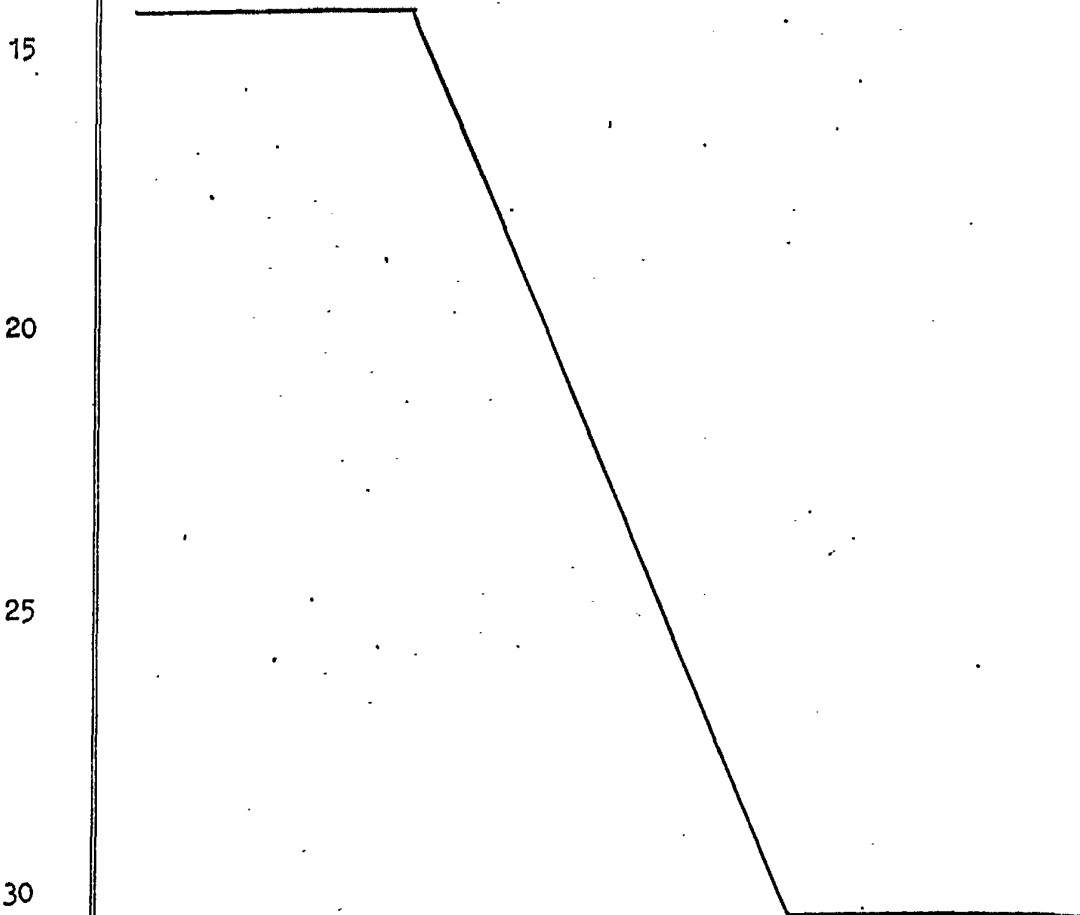
30 En la preparación del Compuesto (I) es conveniente que  
 las sustancias reaccionantes se pongan en contacto por eta-  
 pas para garantizar que la quelatación es progresiva y, en par-  
 ticular durante las primeras etapas de la transformación de-

336881



1 -be producirse una quelatación "AO" suficiente (es decir, la  
quelatación que interesa al grupo hidroxilo de los hidroxii-  
ácidos) para evitar la hidrólisis y precipitación del alumi-  
nio como hidróxido de aluminio durante las últimas etapas  
5 a medida que se alcanza la coordinación. Por esta razón, las  
sustancias reaccionantes se mezclaron en el orden descrito  
en los Ejemplos 1, 2 y 3. Aunque en estos ejemplos se utili-  
zó ácido acetilsalicílico, también puede emplearse una mez-  
cla de ácidos acético y salicílico para proporcionar los io-  
10 nes necesarios y esta modificación del procedimiento se en-  
cuentra también dentro de los límites del presente invento.

En resumen, el primer Certificado de Adición que  
se solicita, recaerá sobre las siguientes Reivindicaciones:





336881

REIVINDICACIONES

1

1. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal No. 287.354 por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANALGESICOS Y ANTIPIRETTICOS", caracterizado por-  
 5 que comprende el proceso de preparaci3n de tetraquis (glu-  
 conato) bis (salicilato)  $\mu$ -diacetatodialuminato III octas3-  
 dico (que consiste a su vez en hacer reaccionar en soluci3n  
 cantidades estequi3m3tricas de sales 3cidas, neutras o b3si-  
 cas de sodio y aluminio y 3cidos gluc3nico y acetilsalicili-  
 10 co).

2. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal No. 287.354 seg3n la Reivindicaci3n 1, en la que el 3cido acetilsalicilico se sustituye por una mezcla de 3cidos ac3tico y salicilico.

15

3. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal No. 287.354 seg3n las Reivindicaciones 1 3 2, en las que las sustancias reaccionantes se ponen en contacto por etapas para garantizar una quelataci3n progresiva.

20

4. Se reivindica por 3ltimo como objeto sobre el que ha de recaer el primer Certificado de Adici3n que se soli-  
 cita: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-  
 CIPAL NUMERO 287.354 POR "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR -  
 COMPUESTOS ANALGESICOS Y ANTIPIRETTICOS".

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
 sente Memoria descriptiva que consta de dieciseis p3ginas  
 mecanografiadas.

Madrid, 15 Febrero, 1967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

30