

P.- 41-422

U.S. Ser 732.090

3 6 6 4 1 3

7 MAY 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de WILES LABORATORIES, INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 1127 Myrtle Street, Elkhart, Indiana,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION
ANALGESICA EFFERVESCENTE".

(Clase Internacional A61K)

2.5.69

- 1 -

BAD ORIGINAL

COMPOSICION ANALGESICA

7 MAY



ANTECEDENTES Y TECNICA ANTERIOR

5

10

15

20

25

30

El ácido acetilsalicílico, o aspirina, es muy conocido como medicamento analgésico efectivo y seguro. Es sabido también que el ácido acetilsalicílico puede causar hemorragias en el tracto gastrointestinal. Esto puede llegar a ser un problema cuando es administrado ácido acetilsalicílico en dosis relativamente grandes y durante un período de tiempo prolongado, como frecuentemente es necesario en el tratamiento de la artritis reumática, por ejemplo. Este indeseable peligro de hemorragia ha sido disminuido administrando el medicamento en forma de una disolución acuosa de una mezcla de sales alcalinas del ácido acetilsalicílico, sales alcalinas del ácido cítrico y otras sales alcalinas tamponadoras. Las composiciones efervescentes de la técnica anterior, que eran disueltas en agua para formar la disolución anterior, contenían cantidades apreciables de sales de sodio. La acción tamponadora global resultante era tal que cuando se empleaban cantidades mayores de la composición total intentando introducir una mayor dosis de analgésico en el cuerpo, y aumentar así la concentración total de salicilato en la corriente sanguínea, la acción tamponadora causada por las sales de sodio era efectiva para aumentar la eliminación o excreción de salicilato, y reduciendo en realidad los niveles globales de salicilato en la sangre, en lugar de aumentar tales niveles. Como la acción analgésica y anti-in-



flamatoria deseada está relacionada sustancialmente de modo directo con los niveles de salicilato en sangre, es indeseable esta reducción de estas concentraciones.

5

DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN

10

15

20

25

30

Según la presente invención, se proporciona una composición analgésica efervescente sustancialmente soluble en agua, que es útil para un tratamiento prolongado a concentraciones elevadas de analgésico, y que es capaz de reaccionar en el agua formando una mezcla de sales alcalinas, exentas de sodio, del ácido acetilsalicílico y sales alcalinas exentas de sodio de ácidos orgánicos polibásicos, comprendiendo dicha composición ácido acetilsalicílico, un ácido orgánico polibásico, y un compuesto alcalino exento de sodio seleccionado de la clase que consta de bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos y mezclas de los mismos, estando presente dicho compuesto alcalino exento de sodio en una proporción suficiente para reaccionar en agua con el ácido acetilsalicílico y el ácido orgánico polibásico para formar dichas sales alcalinas exentas de sodio de dichos ácidos. Los ingredientes de la composición anterior están presentes en cantidades suficientes para proporcionar también un pH de la disolución de desde aproximadamente 4.5 hasta aproximadamente 7.5. Preferiblemente, el ácido orgánico polibásico está presente en una proporción de desde aproximadamente 0.25 a apro-



aproximadamente 0.9 moles por mol de ácido acetilsalicílico.

Cuando es hecha reaccionar en agua, la anterior composición analgésica es utilizada a niveles de dosificación de analgésico equivalentes a desde aproximadamente 545 a aproximadamente 1300 miligramos de ácido acetilsalicílico. Las porciones individuales de la composición analgésica anterior que son hechas reaccionar en agua individual o colectivamente para conseguir los anteriores niveles de dosificación, contienen desde aproximadamente 320 hasta aproximadamente 1300 miligramos de ácido acetilsalicílico.

Son ejemplos de los ácidos orgánicos plibácicos útiles en la presente invención el ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido malónico, y similares.

Los compuestos alcalinos exentos de sodio útiles en la presente invención están ilustrados por los bicarbonatos de metales alcalinos, tales como el bicarbonato de litio, bicarbonato de potasio, y similares; los carbonatos de metales alcalinos, tales como el carbonato de litio, carbonato de potasio, y similares; y los carbonatos alcalinotérreos, tales como el carbonato de magnesio, carbonato de calcio y similares; y las sales de los mismos.

Si se desea, las composiciones de la presente invención pueden contener también aromatizantes, tales como limón, pomelo, y similares, y edulcorantes, tales como ciclamatos y sales de sacarina.

La invención será descrita con mayor detalle en los ejemplos siguientes.



EJEMPLO 1

Fueron preparadas varias porciones de una composición analgésica efervescente identificada con el nombre de "Fórmula K", conteniendo cada porción individualmente:

- 325 mg. de ácido acetilsalicílico
- 286 mg. de ácido cítrico, anhídrido
- 300 mg. de carbonato de calcio
- 125 mg. de carbonato de magnesio

Esta composición contenía los ingredientes en las proporciones molares de un mol de ácido acetilsalicílico, 0.83 moles de ácido cítrico, 1.67 moles de carbonato de calcio, y 0.82 moles de carbonato de magnesio. Al ser hecha reaccionar en agua, dió un pH de la disolución de 5.22 .

Tres porciones de la anterior "Fórmula K" fueron añadidas a agua y hechas reaccionar para formar una concentración de dosificación de analgésico total equivalente a 975 mg. de ácido acetilsalicílico. Esta mezcla acuosa fué ingerida después por un paciente humano por la mañana, después del desayuno. Una cantidad equivalente, de "Fórmula K" hecha reaccionar en agua fué ingerida también por cada uno de otros dos pacientes humanos. Fué medida la concentración de salicilato en la sangre en cada uno de los pacientes pasados 15, 30 y 45 minutos. El mismo nivel de dosificación global fué repetido para cada uno de los pacientes a mediodía, a las 6 de la tarde



5

y a medianoche. A las 8 de la mañana siguiente, antes del desayuno, fueron medidos los niveles de salicilato en sangre de cada uno de los pacientes. Los resultados representaban 24 horas de tratamiento con analgésico a un nivel elevado de dosificación. Los pacientes desayunaron después. Después del desayuno, cada uno de los pacientes recibió "Fórmula E" hecha reaccionar en agua, al nivel de dosificación anterior. Esta dosis fue repetida en cada uno de los pacientes a medianoche, a las 6 de la tarde, y a medianoche. A las 8 de la mañana siguiente, antes del desayuno, fueron medidos los niveles de salicilato en sangre de cada uno de los pacientes. Estos resultados representaban 48 horas de tratamiento con analgésico a un nivel elevado de dosificación.

10

15

Los resultados de los ensayos anteriores se muestran en la tabla siguiente, en la que cada uno de los resultados representa el valor numérico medio de los tres pacientes:

20

Niveles de salicilato en sangre, mg/litro

<u>15 min.</u>	<u>30 min.</u>	<u>45 min.</u>	<u>24 h.</u>	<u>48 h.</u>
19	43	58	71	73

25

Los resultados anteriores muestran claramente que la composición de la presente invención permite alcanzar rápidamente altos niveles de salicilato en la sangre, y que estas altas concentraciones pueden ser mantenidas por medio de un tratamiento prolongado, como por ejemplo en el tratamiento de la artritis. Ninguno de los

30



pacientes sufrió hemorragia intestinal alguna.

EXEMPLO 2

5

Fueron preparadas varias porciones de una composición analgésica efervescente identificada con la denominación "P-1", conteniendo individualmente cada porción:

10

- 648 mg. de ácido acetilsalicílico
- 2055.8 mg de ácido cítrico, anhídrido
- 538.1 mg de carbonato de magnesio
- 1277.2 mg. de carbonato de calcio.
- 204.5 mg. de aromatizantes de limón y peseta y edulcorantes de ciclamato y sacarina.

15

Esta composición contenía 2,98 moles de ácido cítrico por mol de ácido acetilsalicílico, y, al ser hecha reaccionar en agua dió un pH de la disolución de 4,5.

20

Una sola porción de la composición "P-1" hecha reaccionar en agua fué administrada a cada uno de tres pacientes humanos a las 9 de la mañana, a mediodía, a las 3 de la tarde, 6 de la tarde, 9 de la tarde y a medianoche. Los niveles de salicilato en sangre de cada uno de los pacientes fueron medidos 15, 30 y 45 minutos después de recibir la primera dosis y antes del desayuno en la mañana siguiente. Las dosis anteriores fueron repetidas en cada paciente durante otro día. Después fueron medidos los niveles de salicilato en sangre de cada paciente.

25

30



Una semana después fué repetido el anterior plan de tratamiento con los mismos pacientes humanos, empleando como composición analgésica un material efervescente que contenía sodio, obtenible en el comercio, que tenía una composición de cada porción individual:

- 325 mg. de ácido acetilsalicílico
- 1024 mg. de ácido cítrico, anhídrido
- 1920 mg. de bicarbonato de sodio
- 192 mg. de fosfato monocalcico

Este producto, denominado "Comercial", contiene 2,97 moles de ácido cítrico por mol de ácido acetilsalicílico. Cada uno de los pacientes recibió dos de las porciones anteriores disueltas en agua en cada ingestión de analgésico. La dosis total equivalente de ácido acetilsalicílico de aproximadamente 650 mg. por ingestión era la misma para cada paciente en los ensayos con el "P-1" y el "Comercial".

Los resultados de los anteriores ensayos se muestran en la siguiente tabla, en la que cada resultado representa el valor numérico medio para los tres pacientes:

Composición	Niveles de analgésico en sangre, mg/litro				
	15 min.	30 min.	45 min.	24 h.	48 h.
P-1	22	34	41	66	85
Comercial	19	43	50	43	42

7 MAY



5

Los resultados anteriores muestran claramente que una composición exenta de sodio de la presente invención permite mantener niveles de salicilato en la sangre, durante un tratamiento prolongado, significativamente más altos en comparación con una composición de la técnica anterior que contiene sodio. Ninguno de los pacientes sufrió hemorragia gastrointestinal alguna.

10

EJEMPLO 3

Fueron preparadas varias porciones de una composición analgésica efervescente identificada por la denominación "Fórmula I", conteniendo individualmente cada porción:

15

- 325 mg. de ácido acetilsalicílico
- 127 mg. de ácido cítrico, anhidro
- 300 mg. de carbonato de calcio
- 125 mg. de carbonato de magnesio

20

Esta composición contenía 0,3 moles de ácido cítrico por mol de ácido acetilsalicílico, y, al ser hecha reaccionar en agua, dió un pH de la disolución de 6,0.

25

Tres porciones de la "Fórmula I" anterior fueron hechas reaccionar en agua para formar una dosis total de analgésico equivalente a 975 mg. de ácido acetilsalicílico. Esta dosis total fué administrada individualmente a tres pacientes humanos, según el plan explicado en el anterior Ejemplo 1.

30

Una semana después, tres porciones de la compo-



5

sición "Comercial" descrita en el anterior Ejemplo 2, con idéntico contenido total de ácido acetilsalicílico que el de la "Fórmula 1", fueron disueltas en agua. Esta dosis global fué administrada individualmente a los tres pacientes humanos, según el plan explicado en el anterior Ejemplo 1.

10

Fueron medidas periódicamente los niveles de salicilato en sangre, y los resultados se muestran en la tabla siguiente, en la que cada uno de los resultados representa el valor numérico medio de los tres pacientes:

15

<u>Composición</u>	<u>Nivel de salicilato en sangre, mg/litro</u>				
	<u>15 min.</u>	<u>30 min.</u>	<u>45 min.</u>	<u>24 h.</u>	<u>48 h.</u>
Fórmula 1	49	71	76	95	107
Comercial	21	44	61	35	13

20

Ninguno de los pacientes sufrió hemorragia gastrointestinal alguna.

25

EJEMPLO 4

Fueron preparadas varias porciones de una composición analgésica efervescente, identificada por la denominación "P-2", conteniendo individualmente cada porción:

30



- 548 mg. de ácido acetilsalicílico
- 402.3 mg. de ácido málico
- 171.2 mg. de carbonato de magnesio
- 406.4 mg. de carbonato de calcio
- 5 202 mg. de una mezcla de aromatizantes de limón y
pepelo, y edulcorantes de ciclamato y saca-
rina.

Esta composición contenía 0.83 moles de ácido málico por mol de ácido acetilsalicílico, y dió un pH de 5.0 al ser hecha reaccionar en agua.

10 Una porción aislada de la composición "P-2" hecha reaccionar en agua fué administrada a cada uno de tres pacientes humanos, según el plan de administración explicado en el anterior Ejemplo 2. Fueron medidos periódicamente los niveles de salicilato en la sangre, y
15 los resultados se muestran en la tabla siguiente, en la que cada uno de los resultados representa el valor medio para los tres pacientes.

Niveles de salicilato en la sangre, mg/litro

20	<u>15 min.</u>	<u>30 min.</u>	<u>45 min.</u>	<u>24 h.</u>	<u>48 h.</u>
	23	39	43	65	92

25 Los resultados anteriores muestran que una composición de la presente invención, empleando un ácido orgánico polibásico distinto del ácido cítrico, permite mantener concentraciones de salicilato en sangre con valores desahablemente elevados. Ninguno de los pacientes
30 sufrió hemorragia gastrointestinal alguna.



EjemPlo 5

Fu3 preparada una sola porci3n de una composici3n analg3sica efervescente que contenia:

5

648 mg. de 3cido acetilsalicilico

346.9 mg. de 3cido fumarico GWS[®]

171.2 mg. de carbonato de magnesio

406.4 mg. de carbonato de calcio

10

202 mg. de una mezcla de aromatizantes de lim3n y pomelo y edulcorantes de ciclamato y sacarina

* El 3cido fumarico GWS es una forma, soluble en agua fria, de 3cido fumarico tratado con 0.3 por ciento en peso de sales de dietil sulfosuccinato, para aumentar su velocidad de disoluci3n en agua.

15

Esta composici3n contenia 0.83 mmoles de 3cido fumarico por mol de 3cido acetilsalicilico, y, al ser hecha reaccionar en agua, di3 un pH de la disoluci3n de 4.55.

20

Esta composici3n puede ser utilizada para mantener altos niveles de salicilato en la sangre durante un tratamiento prolongado con analg3sico.

EjemPlo 6

25

Varias mezclas de 3cido citrico, 3cido acetilsalicilico, carbonato de calcio, bicarbonato de potasio y carbonato de magnesio, fueron a3adidas individualmente a porciones separadas de 90 ml. de agua a 16°C. Las mezclas acu3sas reaccionadas resultantes fueron agitadas

30

7 MAY.



durante cinco (5) minutos, y fueron medidos los valores de pH de las disoluciones. Los resultados se muestran a continuación en la tabla siguiente, en la que "AAS" quiere decir ácido acetilsalicílico. Las proporciones de cada uno de los componentes de las mezclas están expresadas en miligramos y en milimoles.

5

7 MA



Mostra	Acido citrico (milimoles)	AAS, mg (milimoles)	CO ₂ , Gg, mg (milimoles)	CO ₂ , HK mg (milimoles)	CO ₂ , Mg mg (milimoles)	pH
1	200(1,04)	325(1,8)	82(0,82)	164(1,64)	69(0,82)	4,85
2	"	"	123(1,23)	247(2,87)	—	5,10
3	"	"	123	—	104(1,23)	4,55
4	"	"	—	247	104	5,00
5	"	"	247(2,47)	—	—	4,62
6	"	"	—	493(4,93)	—	5,91
7	"	"	—	—	208(2,47)	4,65
8	100(0,52)	"	82	164	69	6,15
9	"	"	123	247	—	5,90
10	"	"	123	—	104	5,80
11	"	"	—	247	104	6,45
12	"	"	247	—	—	5,10
13	"	"	—	493	—	6,50
14	"	"	—	—	208	6,30
15	300(1,56)	"	108(1,08)	217(2,17)	91(1,08)	5,30
16	"	"	162(1,62)	325(3,25)	—	5,43
17	"	"	162	—	137(1,63)	5,00
18	"	"	—	325	137	6,00
19	"	"	325(3,25)	—	—	4,75
20	"	"	—	650(6,50)	—	5,95
21	"	"	—	—	274(3,25)	4,88

2.5.69



969

En los experimentos anteriores en que se incluyó ácido cítrico en concentraciones de 200 mg. y 300 mg., y en los que el ácido cítrico está presente en 0,58 a 0,87 moles por mol de ácido acetilsalicílico, las proporciones totales de material alcalino exento de sodio son las cantidades estequiométricas necesarias para reaccionar con el ácido cítrico y el ácido salicílico total presentes. En los experimentos anteriores en que se incluye ácido cítrico a la concentración de 100 mg., y en los que el ácido cítrico está presente en 0,29 moles por mol de ácido acetilsalicílico, las cantidades totales de materiales alcalinos exentos de sodio están en exceso con respecto a las proporciones estequiométricas requeridas para reaccionar con el ácido cítrico y el ácido acetilsalicílico total presentes. Estos datos muestran claramente que las composiciones de la presente invención, que tienen desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 0,9 moles de ácido orgánico polibásico por mol de ácido acetilsalicílico, y que contienen al menos un bicarbonato de metal alcalino exento de sodio o un carbonato de metal alcalinotérreo, pueden producir disoluciones acuosas que tienen un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5 y preferiblemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,75. Estas composiciones pueden ser empleadas también para mantener altas concentraciones de salicilato en la sangre durante un tratamiento prolongado con analgésicos.

También pueden emplearse carbonatos de metales alcalinos en lugar del bicarbonato de metal alcalino del ejemplo anterior, y estar aún comprendidos en el objeto de la presente invención.



7

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América con fecha 27 de Mayo de 1.968, bajo el Nº 732.090, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1.- Un procedimiento para preparar una composición analgésica efervescente, útil para un tratamiento prolongado a concentraciones elevadas de analgésico, que comprende añadir a agua una mezcla de ácido acetilsalicílico, un ácido orgánico polibásico, y un compuesto alcalino exento de sodio seleccionado de la clase que consta de bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, y sus mezclas, estando presente dicho compuesto alcalino exento de sodio en una cantidad tal que reacciona con dicho ácido acetilsalicílico y dicho ácido orgánico polibásico, para formar sales alcalinas exentas de sodio de dichos ácidos.

15

20

25

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que los ingredientes están presentes en cantidades suficientes para dar un pH de la disolución de donde



aproximadamente 4'5 hasta aproximadamente 7'5, cuando dicha composición es añadida a agua.

5

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que, la solución resultante contiene un nivel de dosificación de analgésico equivalente a desde aproximadamente 645 a aproximadamente 1300 miligramos de ácido acetilsalicílico.

10

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido orgánico polibásico se emplea en una proporción de desde aproximadamente 0'25 hasta aproximadamente 0'9 moles de ácido orgánico polibásico por mol de ácido acetilsalicílico.

15

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido orgánico polibásico es ácido cítrico.

20

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la mezcla añadida al agua comprende ingredientes en las cantidades proporcionales molares de un mol de ácido acetilsalicílico, 0'83 moles de ácido cítrico, 1'67 moles de carbonato de calcio, y 0'82 moles de carbonato de magnesio.

25

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido orgánico polibásico es ácido fumárico.

8.- Un procedimiento para preparar una composición analgésica efervescente.



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

7 MAY. 1969

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Foder.

2.5.69

mc/