

402541



Int. Cl.²: C07C/A61K

P.- 50.624
Code 795

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de MUNDIPHARMA AG

entidad suiza

con domicilio en St. Alban - Vorstadt 94, Basilea
Suiza.

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE
SALICILATO DE COLINA QUE CONTIENEN SULFITO"
(Clase Internacional C07c, A)

19.12.72

402541



Esta invención se refiere a compuestos estabilizados de salicilato de colina, al método para producirlos, y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos estabilizados antedichos. En particular, se refiere a un compuesto de coordinación molecular formado entre el salicilato de colina y un compuesto que contiene un sulfito de metal alcalino y/o dióxido de azufre, al método para la preparación de los compuestos antedichos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a los métodos para el uso de dichas composiciones farmacéuticas.

El salicilato de colina es descrito en la patente de los EE.UU. Nº 3.069.321 (18 de diciembre de 1962). El salicilato de colina tiene ventajas únicas con respecto a otros compuestos de salicilato, y se ha introducido en terapéutica como ingrediente activo de un gran número de formas farmacéuticas de dosificación, incluyendo disoluciones, jarabes, ungüentos, geles, grageas, tabletas, cápsulas y supositorios.

Una desventaja inherente al uso del salicilato de colina, tanto en la fabricación farmacéutica como en terapéutica, es la aparición de un color en las formulaciones que contienen salicilato de colina, tanto si están preparadas en disolventes acuosos como en no acuosos, en formas de dosificación líquidas o sólidas. Esta forma-

402541

-9 MAYO 1972

ción de color requiere la fabricación de múltiples lotes para evitar almacenar el compuesto durante períodos prolongados, aumentando con ello el coste por las múltiples operaciones de manejo. La aparición de un color en una forma de dosificación farmacéutica acabada causa confusión y preocupación en el paciente, que no conoce la naturaleza de este cambio, interrumpiendo así posiblemente la medicación.

Aunque no es conocida la causa precisa de la formación de color en las formulaciones de salicilato de colina, y se han propuesto varias teorías de su origen, se acepta en general que tiene lugar un desplazamiento electrónico en la configuración molecular, produciendo un cromóforo. Es un objeto de la presente invención evitar, así como reducir sustancialmente, la formación de color en las preparaciones de salicilato de colina, tanto en forma de dosificación líquida como sólida, o en preparaciones a granel destinadas a ser empleadas en posteriores fabricaciones.

Se ha comprobado que la supresión o evitación de la formación de color antedicha en las composiciones que contienen salicilato de colina puede conseguirse por medio de la formación de un compuesto coordinado molecular entre el salicilato de colina y un compuesto que contiene sulfito de metal alcalino, como por ejemplo bi-

- 9 MAYO 1972

402541

sulfito de sodio (SO_3HNa), metabisulfito de sodio ($\text{S}_2\text{O}_5\text{Na}_2$), hidrosulfito de sodio ($\text{S}_2\text{O}_4\text{Na}_2$), ditionato de sodio ($\text{S}_2\text{O}_6\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), hiposulfito de sodio ($\text{S}_2\text{O}_2\text{Na}_2$), y sulfito de sodio (SO_3Na_2), o las sales de litio y de potasio correspondientes. También el dióxido de azufre forma un compuesto molecular con el salicilato de colina, y por lo tanto puede decirse que el punto de coordinación se hace a través del grupo de sulfito. Puede considerarse que los nuevos compuestos de coordinación molecular inhiben el cambio o desplazamiento electrónico necesario para formar un cromóforo, e iniciar así la formación de color. Por lo tanto, según uno de los aspectos de la invención, se proporciona, como nueva composición, el compuesto formado entre el salicilato de colina y un compuesto que contiene un sulfito de metal alcalino y dióxido de azufre, así como composiciones que los comprenden, estando dicha composición sustancialmente libre de formación de color.

La formación de un nuevo compuesto de coordinación molecular entre un compuesto que contiene sulfito de metal alcalino y el salicilato de colina está establecida por el cambio en la conductancia eléctrica específica de una disolución que contiene dicho compuesto. Cuando se introducen dos o más sustancias en el mismo disolvente, la conductividad eléctrica específica de la mezcla se expresa en general como la suma aritmética del número de

402541



iones presentes en disolución. No obstante, si tiene lugar la formación de un complejo molecular entre las moléculas en disolución, ésto se refleja en la naturaleza del cambio observado en la conductividad eléctrica específica de la mezcla.

5 Si la conducción eléctrica específica de una mezcla de sustancias en disolución es mayor que la suma aditiva de los valores independientes de conductividad de los componentes, ésto demuestra que ha tenido lugar un nuevo cambio molecular que aumenta la conductividad eléctrica de la nueva molécula en disolución. La presencia del compuesto recién formado se demuestra por el aumento en la conductividad eléctrica específica, porque posee una propiedad que es diferente de la mezcla de las sustancias componentes por separado.

10 Si la conductividad eléctrica específica de la mezcla es menor que la suma aritmética de los valores individuales de conductividad determinados para el componente en disolución, entonces se forma un nuevo compuesto molecular que tiene una conductividad eléctrica reducida, o un menor potencial de ionización en disolución. Esto puede suceder a causa de una distribución o reparto interior de electrones, que causa un menor nivel de ionización en el nuevo compuesto. Esta formación de complejo ha sido observada después de la formación de

402541



compuestos quelatos.

Cuando no resulta ningún nuevo enlace químico, de modo que no hay ninguna modificación en la conductividad eléctrica de la mezcla de sustancias en disolución, la conductividad eléctrica específica de la mezcla permanece siendo sustancialmente la suma aditiva de los valores de los componentes separados.

El método usado para determinar la conductancia eléctrica específica de una disolución es medir el grado de resistencia que encuentra el paso de una corriente eléctrica tipo a través de un volumen de disolución medido con exactitud. La resistencia al paso de la corriente eléctrica (ohmios) se determina para un volumen de la disolución conductora de 1 cm de largo en cada borde. La conductancia específica de la disolución se mide así por el inverso de la resistencia específica, y se expresa en unidades llamadas mhos, el recíproco de ohmios.

Cuando se determinó la conductividad eléctrica específica del salicilato de colina en disolución acuosa, se encontró que una disolución 0,5 molar de salicilato de colina tiene una resistencia eléctrica de 2,3 ohmios y una conductancia específica de 0,035 mhos/cm. La resistencia eléctrica, determinada para una disolución 0,5 molar de bisulfito de sodio, era de 0,8 ohmios, y se

402541



determinó que la conductancia eléctrica específica era de 0,10 mhos/cm. Sin embargo, cuando una disolución 0,5 molar de salicilato de colina se hizo reaccionar con una disolución 0,5 molar de bisulfito de sodio, se comprobó que la conductividad eléctrica específica determinada era de 0,007 mhos/cm. Este valor es marcadamente inferior a la suma aritmética esperada de los valores independientes de conductividad eléctrica de la mezcla de componentes. La suma aritmética calculada de la conductancia eléctrica específica de los componentes de la mezcla antedicha es de 0,135 mhos/cm. Esto demuestra que se formó una nueva molécula entre el salicilato de colina y el bisulfito de sodio, que tenía un potencial de ionización disminuido, diferente del esperado para una mezcla de salicilato de colina y bisulfito de sodio.

De manera similar, se comprobó que tenía lugar un aumento en la resistencia eléctrica, con la consiguiente disminución de la conductividad eléctrica específica, cuando se hicieron reaccionar otros compuestos de sulfito de metal alcalino con salicilato de colina. Así, cuando se hicieron reaccionar compuestos tales como el ditionato de sodio ($S_2O_6Na_2$), metabisulfito de sodio ($S_2O_5Na_2$), hidrosulfito de sodio ($S_2O_4Na_2$), sulfito de sodio (SO_3Na_2), e hiposulfito de sodio ($S_2O_2Na_2$), o las respectivas sales correspondientes de litio y de potasio,

402541



con salicilato de colina, se formó una nueva composición que tenía diferentes propiedades que la mezcla de sus componentes. Se comprobó también que la formación del nuevo compuesto tiene lugar aparentemente a través del radical de sulfito. El dióxido de azufre gaseoso también reaccionaba con el salicilato de colina produciendo un nuevo compuesto, el sulfito-salicilato de colina. Los nuevos compuestos antes citados no muestran formación de color durante el almacenamiento, y cuando se añaden a compuestos fenólicos formadores de color, bloquean o suprimen la formación de color.

Los nuevos compuestos son formados preferiblemente al mismo tiempo que la síntesis de salicilato de colina, si bien los nuevos compuestos se forman cuando se hace reaccionar el reactivo apropiado que contiene sulfito con el salicilato de colina formado. El nuevo compuesto formado entre el salicilato de colina y la respectiva sal que contiene sulfito de metal alcalino, o dióxido de azufre, puede estar en forma de compuesto sólido de sulfito-salicilato de colina, o estar presente en disolución. Cuando las nuevas composiciones se forman en el momento de la síntesis del salicilato de colina, el compuesto apropiado que contiene sulfito, descrito anteriormente, es disuelto en el medio acuoso o disolvente polar usado como medio para la reacción. Cuando se desea que se forme el

402541



nuevo compuesto, después de la síntesis del salicilato de colina, entonces se añade el compuesto apropiado que contiene sulfito descrito anteriormente al salicilato de colina formado, bien en disolución o en forma seca. No obstante, se prefieren cantidades mínimas de agua cuando se forman los nuevos compuestos que contienen salicilato de colina y sulfito de metal alcalino. El grado comercial de los respectivos compuestos que contienen sulfito tiene agua de cristalización, y éste es suficiente para hacer que la reacción transcurra cuando se mezclan los reactivos sólidos. Así, si se desea usar las formas sólidas, tanto del compuesto que contiene sulfito como del salicilato de colina, los nuevos compuestos se formarán de todos modos. Esto es de importancia especial para la preparación de formas sólidas de dosificación farmacéutica que contienen salicilato de colina.

En una forma preferida de efectuar la invención, una disolución de carbonato de colina es mezclada con ácido salicílico disuelto en agua que contiene la cantidad apropiada de metabisulfito de sodio. Durante la adición de los reactivos se tiene cuidado de que el pH del medio no exceda de los límites de pH 5 a pH 7. La reacción transcurre suavemente y se desprende dióxido de carbono gaseoso, dando como resultado una disolución sustancialmente pura de salicilato de colina-metabisulfito de

402541



sodio. Esta disolución puede emplearse en la posterior
fabricación de formas de dosificación farmacéutica, o em-
plearse directamente. En lugar del metabisulfito de sodio
descrito anteriormente, se puede usar otro metabisulfito
5 de metal alcalino, un ditionato de metal alcalino, un
bisulfito de metal alcalino, un hidrosulfito de metal al-
calino, un sulfito de metal alcalino, y un hiposulfito de
metal alcalino. También puede usarse dióxido de azufre
gaseoso para introducir el grupo sulfito. Si se desea,
10 el salicilato de colina y metabisulfito de sodio puede
recuperarse en forma sólida, aunque esto no es necesario
para la posterior elaboración farmacéutica, y la disolu-
ción del salicilato de colina y metabisulfito de sodio
puede usarse como tal.

15 En la práctica, se encontrará que los nue-
vos compuestos, salicilato de colina-bisulfito de metal
alcalino, salicilato de colina-metabisulfito de metal al-
calino, salicilato de colina-sulfito de metal alcalino,
salicilato de colina-ditionato de metal alcalino, salici-
20 lato de colina-hidrosulfito de metal alcalino, salicilato
de colina-hiposulfito de metal alcalino, y salicilato de
colina-sulfito, tanto en forma sólida como en disolución,
estarán sustancialmente exentos de color incluso al cabo
de períodos prolongados de almacenamiento. Esto puede de-
25 mostrarse fácilmente comparando el color formado en una

402541



disolución acuosa de salicilato de colina después de un calentamiento durante 24 horas a de 90°C a 95°C, con el de la presente invención en una disolución, tratada de modo similar, que contiene una concentración equivalente de los nuevos compuestos. Cuando las disoluciones respectivas antedichas son calentadas durante 24 horas a una temperatura de desde 90°C a 95°C, se comprueba la formación de un color rosa en la disolución acuosa de salicilato de colina, mientras que las disoluciones preparadas con los nuevos compuestos son virtualmente incoloras.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la producción de disoluciones de salicilato de colina, que normalmente tienen tendencia a formar color, que comprende la reacción de reactivos formadores de salicilato de colina, preferiblemente carbonato de colina o bicarbonato de colina, y ácido salicílico, mezclados en presencia de una cantidad efectiva de un compuesto que contiene sulfito de metal alcalino, como por ejemplo un bisulfito de metal alcalino, metabisulfito de metal alcalino, hidrosulfito de metal alcalino, hiposulfito de metal alcalino, ditionato de metal alcalino, sulfito de metal alcalino y/o dióxido de azufre, con lo que se forma el salicilato de metal alcalino en presencia de la cantidad efectiva en dicho compuesto que contiene sulfito. La reacción antedicha

402541



puede efectuarse en presencia de agua, etanol, glicerina, propilenglicol, polioxietilenglicol, o mezclas de los mismos. Puede emplearse un calentamiento suave para extraer cualquier subproducto volátil, y la disolución
5 resultante de salicilato de colina es suficientemente pura para su empleo como tal, o como ingrediente en la posterior elaboración farmacéutica. De esta manera pueden obtenerse disoluciones apropiadas de salicilato de colina, con concentraciones que varían hasta el 90 por
10 ciento de salicilato de colina, en forma sustancialmente pura, que no muestra evidencia de formación de color incluso con un almacenamiento prolongado. La concentración efectiva del compuesto que contiene sulfito de metal alcalino descrito anteriormente es al menos del 0,01
15 por ciento en peso, y no más del 5,0 por ciento en peso, siendo un intervalo preferido desde 0,05 por ciento hasta 2,5 por ciento en peso, con respecto al peso del ingrediente activo de salicilato de colina.

Puede considerarse deseable introducir el
20 compuesto que contiene sulfito en forma de dióxido de azufre gaseoso, en cuyo caso la cantidad efectiva de dióxido de azufre a emplear es la misma descrita anteriormente para las cantidades efectivas de los compuestos que contienen sulfito de metal alcalino. Una ventaja
25 del dióxido de azufre gaseoso es el evitar la introducción

402541

-9 MAYO 1972



ción de iones de metal alcalino, que pueden no ser deseables en las preparaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de ciertos estados patológicos.

Otro método más para la producción de disoluciones de salicilato de colina sustancialmente exentas de color es añadir una cantidad efectiva del nuevo compuesto respectivo que contiene salicilato de colina-sulfito, como por ejemplo salicilato de colina-sulfito, salicilato de colina-bisulfito de metal alcalino, salicilato de colina-metabisulfito de metal alcalino, salicilato de colina-ditionato de metal alcalino, salicilato de colina-hidrosulfito de metal alcalino, salicilato de colina-hiposulfito de metal alcalino, y salicilato de colina-sulfito de metal alcalino, a una disolución de salicilato de colina. Cuando se desea utilizar los compuestos antedichos de salicilato de colina que contienen sulfito para estabilizar una preparación que contiene salicilato de colina, tanto en forma sólida como líquida, se usa una cantidad del compuesto antedicho de salicilato de colina que contiene sulfito de no menos de 0,01 por ciento en peso, y no más de 5,0 por ciento en peso, con un intervalo preferido de 0,05 por ciento a 2,5 por ciento en peso, basado en el volumen o peso del ingrediente activo que está siendo estabilizado. Para conseguir este efecto estabilizante, se añade una cantidad apropiada del compues-

402541



to estabilizante antedicho a una disolución de salicilato de colina en la cantidad apropiada después de la síntesis de salicilato de colina, o puede incorporarse en cantidades apropiadas a la formulación farmacéutica acabada que contiene salicilato de colina. En cualquier caso, el producto resultante está sustancialmente libre de la formación de color. De este modo pueden elaborarse preparaciones farmacéuticas, tales como disoluciones, geles, unguentos, tabletas, grageas, cápsulas y supositorios que contienen salicilato de colina, que estén sustancialmente exentas de color durante períodos de tiempo prolongados.

Los compuestos que contienen sulfito de salicilato de colina tienen la ventaja adicional de suprimir la formación de color en las preparaciones farmacéuticas que contienen compuestos de salicilato, tales como la aspirina, ácido salicílico, sales metálicas de ácido salicílico, ácido para-aminosalicílico, sales metálicas de ácido para-aminosalicílico, ésteres de ácido salicílico, tales como el salicilato de metilo y el salicilato de mentilo, y el salicilato de N-metil-glucamina. Estas preparaciones farmacéuticas pueden hacerse exentas de formación de color por adición de los antedichos compuestos de salicilato de colina que contienen sulfito a dichas preparaciones farmacéuticas que contienen salicilato, y

402541



la cantidad de compuesto de salicilato de colina que contiene sulfito que ha de añadirse para suprimir la formación de color es no menos de 0,1 por ciento en peso y no más de 5,0 por ciento en peso del compuesto de salicilato de colina que contiene sulfito, con respecto a la cantidad de ingrediente activo de salicilato existente en la preparación a estabilizar.

En la práctica, el compuesto estabilizante de salicilato de colina que contiene sulfito es mezclado con el ingrediente activo de salicilato, o bien puede ser incorporado en la formulación antes de la operación de acabado. La secuencia de la adición del compuesto protector dependerá de la naturaleza de la preparación farmacéutica que es estabilizada. Cuando se emplean sustancias inmiscibles, como por ejemplo sistemas de aceite-agua, es la fase de agua la que ha de recibir el compuesto protector, aunque el compuesto activo de salicilato puede estar disuelto en la fase de aceite.

Así pues, si se desea estabilizar una tableta que contiene un compuesto de salicilato, como por ejemplo salicilato de N-metil-glucamina, aspirina, o sal metálica de ácido salicílico, se mezcla con el ingrediente activo de salicilato no menos de 0,1 por ciento en peso, y no más de 0,5 por ciento en peso, del compuesto seleccionado de salicilato de colina que contiene sulfi-

402541



to. La mezcla es añadida después a los agentes diluyentes, aglutinantes y granuladores adecuados, y todo ello es granulado para preparar una mezcla de granulación para fabricación de tabletas. La mezcla es transformada
5 después por compresión en tabletas unitarias de tamaño y forma adecuados que contienen la cantidad deseada de ingrediente activo. Las tabletas acabadas quedarán sustancialmente exentas de formación de color durante períodos de tiempo prolongados.

10 Un procedimiento alternativo para estabilizar la tableta antedicha que contiene salicilato es añadir el compuesto seleccionado de salicilato de colina que contiene sulfito, el diluyente, los agentes de aglutinación y de granulación, antes de la operación de granulación. En este caso, el compuesto estabilizante es mezclado a fondo con la mezcla de granulación, para asegurar
15 una dispersión uniforme.

De manera similar, el compuesto de salicilato de colina que contiene sulfito puede mezclarse con el
20 ingrediente activo de salicilato apropiado antes de su incorporación en un ungüento, gel o disolución. Cuando se pretende proteger una disolución de salicilato contra la formación de color, el compuesto protector es añadido preferiblemente antes de la introducción del ingrediente
25 activo de salicilato, o al mismo tiempo, aunque se obser-

402541



vará un efecto protector beneficioso si el compuesto estabilizante se añade antes de la operación de acabado.

5 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, pero no se pretende limitarla a ellos.

EJEMPLO I

10 A una disolución acuosa 0,5 molar de carbonato de colina se añaden 52,5 gramos de bisulfito de sodio (anhidro) y 69,0 gramos de ácido salicílico. Cada reactivo sólido se añade alternativamente en pequeños incrementos y con agitación constante. El pH de la disolución es determinado inmediatamente después de la adición de cada incremento, para evitar un descenso en el

15 pH de la disolución por debajo de pH 4. Cuando han sido añadidos todos los reactivos sólidos y se ha detenido el desprendimiento de dióxido de carbono, la disolución es calentada suavemente a 35°C para eliminar cualquier dióxido de carbono residual disuelto. La disolución de salicilato de colina y bisulfito de sodio, así formada,

20 está esencialmente exenta de color, y se encuentra en estado de suficiente pureza para usarse como tal o para posterior elaboración farmacéutica. El compuesto, salicilato de colina-bisulfito de sodio, da un análisis en

25 buena concordancia con sus valores teóricos del conteni-

402541



do de salicilato. Calculado, 57 por ciento en peso, de resto de salicilato, con respecto al peso de salicilato de colina. Encontrado, 56,9 por ciento de resto de salicilato.

5 Al calentar la disolución del salicilato de colina-bisulfito de sodio formado durante 24 horas a una temperatura de desde 90°C a 95°C, no hay virtualmente ningún cambio con respecto al color original. El pH de la disolución de salicilato de colina-bisulfito de sodio está entre pH 6 y pH 6,8.

10 La conductividad eléctrica de una disolución 0,5 molar de salicilato de colina-bisulfito de sodio, determinada a 25°C, es de $6,654 \times 10^{-3}$. La conductividad eléctrica específica de una disolución acuosa 15 0,5 molar de salicilato de colina es de $3,448 \times 10^{-2}$. La conductividad eléctrica específica de una disolución 0,5 molar de bisulfito de sodio es de $9,9125 \times 10^{-2}$. La conductividad eléctrica específica calculada de una 20 mezcla que comprende una disolución 0,5 molar de salicilato de colina y una disolución 0,5 molar de bisulfito de sodio es de $13,3605 \times 10^{-2}$, basada en la suma aritmética de sus valores. La diferencia en conductividad eléctrica mostrada por el salicilato de colina-bisulfito de sodio y la de sus mitades o restos componentes de- 25 muestra la formación de un nuevo compuesto.

402541

-9 MAYO 1972



EJEMPLO 2

A 500 cc. de propilenglicol se añaden 82,6
gramos de bicarbonato de colina, y la mezcla se agita
hasta que se consigue una disolución completa. Se añaden
5 95,06 gramos de metabisulfito de sodio y 69,0 gramos de
ácido salicílico, en pequeños incrementos, controlando
al mismo tiempo el pH entre pH 4,5 y pH 7. La mezcla es
agitada hasta que se interrumpe el desprendimiento de
dióxido de carbono. Puede emplearse un calentamiento
10 suave para conseguir la disolución y para facilitar la
eliminación del dióxido de carbono. La disolución con-
tiene el salicilato de colina-metabisulfito de sodio for-
mado.

Una muestra representativa de la disolu-
15 ción de salicilato de colina-metabisulfito de sodio for-
mado es diluida con suficiente agua destilada para dar
una concentración 0,1 molar de salicilato de colina-me-
tabisulfito de sodio, y se determinó que la conductivi-
dad eléctrica específica era de $1,064 \times 10^{-2}$. La conduc-
20 tividad eléctrica específica de una disolución 0,1 mo-
lar de salicilato de colina es de $4,19 \times 10^{-3}$, y la con-
ductividad eléctrica específica de una disolución 0,1
molar de metabisulfito de sodio es de $1,46 \times 10^{-2}$. La
disminución en la conductividad eléctrica específica del
25 compuesto, salicilato de colina-metabisulfito de sodio,

402541



en comparación con la suma aritmética de las conductividades de la mezcla de los dos restos separados demuestra la formación de un nuevo compuesto.

5

EJEMPLO 3

A un recipiente adecuado que contiene 100 cc. de agua destilada se añaden 14 gramos de cloruro de colina y 17,4 gramos de hidrosulfito de sodio. La mezcla se agita para conseguir la disolución, y se añaden 16
10 gramos de salicilato de sodio, disueltos en 100 cc. de agua destilada. El disolvente es extraído bajo vacío, para obtener una suspensión que es disuelta en metanol absoluto y filtrada. Se añade éter anhidro hasta el punto de enturbiamiento, y todo el conjunto se deja aparte
15 en un recipiente con hielo para que cristalice. El material cristalino es recogido y secado bajo vacío para obtener la sal cristalina higroscópica, salicilato de colina-hidrosulfito de sodio. La conductividad eléctrica específica, determinada para una disolución 0,1 molar
20 de salicilato de colina-hidrosulfito de sodio, es de $8,8 \times 10^{-4}$. Este valor es inferior a la suma de las conductividades eléctricas específicas individuales de los restos separados.

25

402541



EJEMPLO 4

A un recipiente adecuado que contiene 100 ml. de agua destilada se añaden 0,1 mol de citrato de colina y 0,1 mol de salicilato de litio. La mezcla se
5 agita hasta que se consigue la disolución. El disolvente se extrae por destilación a vacío, y el residuo se disuelve en alcohol amílico anhidro y se filtra. Después de la adición de acetona suficiente para causar enturbiamiento, la disolución se deja aparte en un recipiente
10 con hielo para que cristalice. El citrato de litio cristalizado se extrae por filtración, y el filtrado es concentrado bajo vacío. Al residuo se añaden 250 cc. de disolución acuosa 0,1 molar de hiposulfito de sodio, y la mezcla se filtra y el disolvente se extrae de nuevo bajo
15 vacío, para producir salicilato de colina-hiposulfito de sodio.

La conductividad eléctrica específica, determinada para una disolución 0,5 molar de salicilato de colina-hiposulfito de sodio, es de $6,31 \times 10^{-3}$, que es
20 menos que la suma calculada de las conductividades eléctricas específicas determinadas para una concentración equimolar de los restos separados.

EJEMPLO 5

A una disolución acuosa que consta de 5

25

402541

-9 MAY 1974

gramos de salicilato de colina disueltos en 100 ml. de
agua destilada se añaden 72,6 gramos de ditionato de so-
dio. La mezcla se agita y se filtra. El filtrado contiene
la disolución de salicilato de colina-ditionato de sodio,
5 que puede usarse en posterior elaboración farmacéutica, o
suministrarse como tal. La suma aritmética de las conduc-
tividades eléctricas específicas de concentraciones equimo-
lares de ditionato de sodio y salicilato de colina es $9,82$
 $\times 10^{-2}$. La conductividad eléctrica específica de una di-
10 solución 0,25 molar de salicilato de colina-ditionato de
sodio es de $5,36 \times 10^{-2}$, que es menor que la suma calcula-
da de los valores separados.

EJEMPLO 6

15 A una disolución acuosa que contiene 28,5
gramos de carbonato de colina se añaden 13,8 gramos de
ácido salicílico y 12,6 gramos de sulfito de sodio. La
mezcla se agita hasta que se consigue la disolución com-
pleta y cesa el desprendimiento de gases. La disolución
20 de salicilato de colina-sulfito de sodio así formada es
suficientemente pura para usarse para posterior elabora-
ción farmacéutica. El compuesto salicilato de colina-sul-
fito de sodio puede obtenerse extrayendo el disolvente
bajo alto vacío, con ayuda de un calentamiento suave. El
25 compuesto es un cristal incoloro, que es altamente higros

402541



cópico, absorbiendo agua rápidamente por exposición a la atmósfera. Una disolución 0,1 molar de salicilato de colina-sulfito de sodio tiene una conductividad eléctrica específica de $8,16 \times 10^{-3}$.

5

EJEMPLO 7

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, provisto de una varilla agitadora, un tubo de entrada de gas y una abertura de escape a la atmósfera provista de un colector, se colocan 100 ml. de disolución acuosa 0,1 molar de salicilato de colina. Se comienza la agitación y la disolución se enfría hasta aproximadamente 0°C. Después se hace pasar dióxido de azufre gaseoso a través de la disolución hasta que el aumento en el peso neto de la disolución es 8 gramos. Se tiene cuidado de que la temperatura de la disolución no aumente por encima de 5°C. Cuando ha sido añadida la cantidad requerida de dióxido de azufre, la agitación se continúa mientras la disolución se calienta hasta la temperatura ambiente. Se añade un volumen igual de agua destilada, y la disolución resultante, que contiene el salicilato de colina-dióxido de azufre formado, está en forma suficientemente pura para su uso como tal o para posterior elaboración farmacéutica. La disolución 0,05 molar de sulfito-salicilato de colina tiene una conductividad eléctrica específica

10

15

20

25



402541

de $9,87 \times 10^{-4}$.

EJEMPLO 8

5 En lugar del bisulfito de sodio usado como se ha descrito en el Ejemplo 1, del metabisulfito de sodio usado como se ha descrito en el Ejemplo 2 anterior, del hidrosulfito de sodio usado como se ha descrito en el anterior Ejemplo 3, del hiposulfito de sodio usado como se ha descrito en el Ejemplo 4 anterior, del ditionato de sodio empleado como se ha descrito anteriormente en el

10 Ejemplo 5, y del sulfito de sodio usado como se ha descrito en el anterior Ejemplo 6, puede emplearse en proporciones equimolares un compuesto seleccionado del grupo que consta de sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ditionato de sodio, hidrosulfito de sodio, hiposulfito de sodio, sulfito de litio, bisulfito de litio, metabisulfito de litio, ditionato de litio, hidrosulfito de litio, hiposulfito de litio, sulfito de potasio, bisulfito de potasio, metabisulfito de

15 potasio, ditionato de potasio, hidrosulfito de potasio e hiposulfito de potasio. Siendo iguales las restantes operaciones, se forma el respectivo compuesto de salicilato de colina que contiene sulfito de metal alcalino. Una disolución acuosa 0,05 molar del compuesto formado antedicho de salicilato de colina que contiene sulfito de metal

20

25

402541



	<u>Compuesto</u>	<u>Resistencia eléctrica (ohmios)</u>	<u>Conductividad eléctrica específica (x 10⁻³ mhos)</u>
5	Salicilato de colina-ditio- nato de potasio	17,3	4,58
	Salicilato de colina-hidro- sulfito de potasio	22,0 ,	3,61
10	Salicilato de colina-hipo- sulfito de potasio	25,4	3,12
	Salicilato de colina-sulfi- to de litio	37,2	2,13
	Salicilato de colina-bisul- fite de litio	28,2	2,81
15	Salicilato de colina-metabi- sulfito de litio	16,2	4,89
	Salicilato de colina-ditio- nato de litio	15,6	5,07
20	Salicilato de colina-hidro- sulfito de litio	27,3	2,91
	Salicilato de colina-hipo- sulfito de litio	23,2	3,42

25 La conductividad eléctrica específica de una disolución 0,05 molar de los reactivos separados es

402541



		Resistencia eléctrica (ohmios)	Conductividad eléctrica específica (x 10 ⁻³ mhos)
	<u>reactivo</u>		
5	Sulfito de sodio	51,4	1,543
	Bisulfito de sodio	34,3	2,31
	Metabisulfito de sodio	18,17	4,36
	Ditionato de sodio	17,1	4,637
	Hidrosulfito de sodio	39,9	1,987
10	Hiposulfito de sodio	29,9	2,652
	Sulfito de litio	49,6	1,764
	Bisulfito de litio	37,1	2,137
	Metabisulfito de litio	17,9	4,430
	Ditionato de litio	17,0	4,665
15	Hidrosulfito de litio	37,7	2,103
	Hiposulfito de litio	28,9	2,744
	Sulfito de potasio	47,2	1,680
	Bisulfito de potasio	32,1	2,470
	Metabisulfito de potasio	16,9	4,692
20	Ditionato de potasio	16,3	4,800
	Hidrosulfito de potasio	26,1	3,038
	Hiposulfito de potasio	26,7	2,970
	Salicilato de colina	78,4	1,01

25

22-4-72

- 27 -

402541



EJEMPLO 9

A 100 ml. de una disolución de carbonato de colina al 50 por ciento, disuelta en agua destilada, se añaden 0,25 gramos de bisulfito de sodio. La mezcla es
5 agitada hasta que se consigue la disolución. A esta disolución se añaden después 27,6 gramos de ácido salicílico en pequeños incrementos, agitando al mismo tiempo. Se desprende dióxido de carbono, y cuando cesa el desprendimiento de gas, la disolución acuosa de salicilato de colina
10 así formada contiene una cantidad estabilizante de salicilato de colina-bisulfito de sodio, y dicha disolución puede entregarse directamente en forma de dosificación unitaria, para conseguir su efecto terapéutico pretendido.

15 Si se desea una preparación farmacéutica diferente de una disolución, como por ejemplo un jarabe, se añade la cantidad apropiada de azúcar una vez que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono. Cuando se pretende un elixir, entonces se añade la cantidad adecuada
20 de etanol en sustitución de parte del agua usada para formar la disolución de carbonato de colina. Pueden usarse glicerina, propilenglicol y polioxietilenglicol para formar una disolución líquida para administración, y pueden usarse los disolventes antedichos para sustituir el agua
25 y/o el etanol descrito anteriormente. La glicerina, el

402541-9 MAYO 1972



propilenglicol y el polioxietilenglicol pueden ser el único disolvente, o usarse en forma de mezclas de los mismos mezclados con agua, alcohol o sus mezclas. Pueden añadirse, si se desea, materiales aromatizantes.

5 En lugar del bisulfito de sodio descrito anteriormente, puede usarse en su lugar, en proporciones equimolares, un compuesto seleccionado del grupo que consta de sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ditionato de sodio, hidrosulfito de sodio, sulfito de litio, bisulfito de litio, metabisulfito de litio, ditionato de litio, 10 hidrosulfito de litio, hiposulfito de litio, sulfito de potasio, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio, ditionato de potasio, hidrosulfito de potasio e hiposulfito de potasio.

15

EJEMPLO 10

A una disolución recientemente preparada que contenía 50 gramos de salicilato de colina por 100 ml., se añaden 1,25 gramos de salicilato de colina-metabisulfito 20 de sodio. La mezcla es agitada, filtrada y envasada en formas de dosificación unitarias para su administración. La nueva composición farmacéutica está sustancialmente exenta de color incluso después de un almacenamiento prolongado. El disolvente para preparar a dicha disolución puede 25 ser agua, etanol, glicerina, propilenglicol, polioxieti-

402541



lenglicol, o mezclas de los mismos. Si se desea pueden añadirse los sabores apropiados.

En lugar del salicilato de colina-metabisulfito de sodio descrito anteriormente, puede emplearse, en igual peso, un compuesto seleccionado del grupo que consta de salicilato de colina-sulfito de sodio, salicilato de colina-bisulfito de sodio, salicilato de colina-ditionato de sodio, salicilato de colina-hidrosulfito de sodio, salicilato-hiposulfito de colina, salicilato de colina-sulfito de potasio, salicilato de colina-bisulfito de potasio, salicilato de colina-metabisulfito de potasio, salicilato de colina-ditionato de potasio, salicilato de colina-hidrosulfito de potasio, salicilato de colina-hiposulfito de potasio, salicilato de colina-sulfito de litio, salicilato de colina-bisulfito de litio, salicilato de colina-metabisulfito de litio, salicilato de colina-ditionato de litio, salicilato de colina-hidrosulfito de litio, salicilato de colina-hiposulfito de litio, en concentración similar a la indicada para el salicilato de colina-metabisulfito de sodio. El intervalo efectivo óptimo de estabilización de color para dichos compuestos de salicilato de colina que contienen sulfito de metal alcalino es de no menos de 0,01 por ciento en peso, y no más de 5,0 por ciento en peso, y preferiblemente 0,5 por ciento a 2,5 por ciento en peso, con respecto



al peso de compuesto activo de salicilato usado.

EJEMPLO 11

5 Cuando se desea una forma de dosificación
sólida, como por ejemplo cápsulas, tabletas, ungüentos o
geles, se usa, o bien una disolución concentrada de salicilato de colina, que contiene por ejemplo de 80 por ciento a 90 por ciento en peso de salicilato de colina, o bien la forma sólida del salicilato de colina. El nuevo
10 compuesto estabilizante, como por ejemplo salicilato de colina-metabisulfito de litio, en un 0,05 por ciento en peso, es añadido al salicilato de colina antes de su incorporación en la base o vehículo. El resto de las operaciones requeridas para preparar la preparación farmacéutica respectiva es muy conocido en la técnica, y es el
15 mismo, y se encontrará que el producto resultante está exento de formación de color incluso durante un almacenamiento prolongado.

20 Cuando se prepara una tableta, pueden usarse vehículos y/o diluyentes tales como sulfato de magnesio, lactosa, sacarosa, almidón, o mezclas de los mismos, bien con una disolución concentrada de salicilato de colina, o con su forma seca. Después de la incorporación de los ingredientes activos y el compuesto estabilizante al
25 diluyente y/o vehículo, pueden añadirse agentes de granu-

402541 -9



lación y lubricantes para tabletas adecuados. Después se preparan por compresión tabletas del tamaño adecuado que contienen la cantidad apropiada de salicilato de colina.

5 Cuando se prefieren cápsulas, se llenan directamente cápsulas del tamaño y forma apropiados con una mezcla del vehículo antes descrito más el ingrediente activo y la cantidad apropiada del nuevo compuesto estabilizante del color descrito en la invención.

10 Cuando se desean ungüentos, geles y supositorios, los ingredientes activos y el nuevo compuesto estabilizante del color seleccionado se mezclan y se añaden a la base de ungüento, vehículo de gel o base de supositorio adecuados y farmacéuticamente aceptables, y todo el conjunto se tritura para conseguir una distribución uniforme. La preparación de ungüento o gel acabada es envasada después en forma de dosificación unitaria para su administración, mientras que la masa de supositorio es convertida en forma de supositorios de tamaño adecuado para su administración.

20

EJEMPLO 12

En lugar del salicilato de colina usado para formar el compuesto de salicilato de colina que contiene sulfito, pueden emplearse en su lugar, en cantidades equimolares, salicilato de N-metil-glucamina, aspirina,

25

402541

-9

MAY 1950



ácido para-aminosalicílico y sus sales metálicas, ácido salicílico y sus sales metálicas, y ésteres de ácido salicílico, para formar los correspondientes compuestos de salicilato que contienen sulfito. Dicho compuesto correspondiente de salicilato que contiene sulfito, preparado de la manera descrita anteriormente, posee la misma propiedad de suprimir la formación de color en las formulaciones farmacéuticas que los compuestos de salicilato de colina que contienen sulfito. Los compuestos correspondientes de salicilato que contienen sulfito formados tienen la totalidad de las propiedades farmaco-terapéuticas de los respectivos restos de salicilato, tales como poder analgésico, acción antipirética y anti-inflamatoria local, mientras que los compuestos de para-aminosalicilato que contienen sulfito de metal alcalino tienen, además, una acción antituberculosa. Los nuevos compuestos anteriores pueden usarse en terapéutica en forma de preparaciones farmacéuticas líquidas o sólidas que se administran por vía oral, tópicamente o por vía rectal.

EJEMPLO 13

Quando se desea suprimir el color en una preparación farmacéutica que contiene salicilato, se incorpora no menos de 0,1 por ciento en peso y no más de 5,0 por ciento en peso del compuesto apropiado de salici-

402541



lato de colina que contiene sulfito en la preparación farmacéutica que contiene salicilato que se pretende estabilizar contra la formación de color. Las preparaciones farmacéuticas que contienen compuestos de salicilato tales como la aspirina, ácido salicílico, sales metálicas de ácido salicílico, ácido para-aminosalicílico, sales metálicas de ácido para-amino-salicílico, ésteres de ácido salicílico tales como el salicilato de metilo y el salicilato de mentilo y el salicilato de N-metilglucamina, pueden hacerse exentas de formación de color por medio del uso de los nuevos compuestos antedichos. La forma particular de dosificación farmacéutica que contiene salicilato que ha de estabilizarse puede ser, bien una forma sólida de dosificación, como por ejemplo tabletas, grageas, polvos, supositorios, ungüentos, cremas, geles, o bien una forma líquida de dosificación, como por ejemplo disoluciones, tinturas, elixires y jarabes.

Para conseguir la estabilización de color de una preparación farmacéutica que contiene salicilato, por ejemplo un gel, se mezclan 8,72 gramos de salicilato de N-metilglucamonio con 0,05 gramos de salicilato de colina-metabisulfito de sodio, y todo se disuelve en 40 cc. de alcohol etílico. Cuando la disolución es completa, se añade 0,01 gramo de cloruro de cetildimetilbencilamonio al etanol, y se filtra todo el conjunto. Si se desea, pue

22-4-72

402541 -9 MAY 1971



den añadirse a la disolución en alcohol agentes aromati-
zantes adecuados.

5 En un matraz separado que contiene 40 ml. de
agua destilada se dispersan 2,75 gramos de metil celulo-
sa-4000 y 5 gramos de glicerina. La disolución se calien-
ta a aproximadamente 50°C y se mezcla con la disolución
en alcohol antedicha. La mezcla se filtra y el pH se ajus-
ta de modo que esté entre pH 5 y pH 7. La mezcla se enfría
10 rápidamente para formar un gel, que después es envasado
en envases unitarios. El gel resultante está exento de
formación de color, incluso al cabo de un almacenamiento
durante períodos de tiempo prolongados.

15 Cuando se desea estabilizar una emulsión que
contiene un compuesto de salicilato, como por ejemplo sa-
licilato de mentilo, se disuelven 0,25 gramos de salicila-
to de colina-bisulfito de sodio en 50 ml. de aceite de
cacahuet, y a ello se añade 1 gramo de salicilato de men-
tilo. Puede usarse un calentamiento suave para facilitar
la disolución. En un recipiente separado que contiene 50
20 ml. de agua destilada, se colocan 2 gramos de mono-oleato
de sorbita, y la disolución acuosa se añade al aceite de
cacahuet, y toda la mezcla es homogeneizada. La prepara-
ción resultante es una emulsión blanca útil como prepara-
ción dermatológica de filtro solar, que no forma color
25 incluso al cabo de un almacenamiento prolongado.



402541

A 0,5 gramos de salicilato de colina-sulfato de potasio se añaden 100 gramos de ácido para-amino salicílico, y la mezcla se voltea hasta que se obtiene una dispersión uniformes. El polvo en bruto resultante puede almacenarse durante períodos de tiempo prolongados sin cambio de color, y puede usarse para la posterior elaboración farmacéutica.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 26 de Julio de 1.971, bajo el Nº 34941, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para la preparación de compuestos de salicilato de colina que contienen sulfito, que comprende las operaciones de: a) añadir un compuesto

19.12.72



que contiene sulfito, seleccionado del grupo que consta de dióxido de azufre, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ditionato de sodio, hidrosulfito de sodio, hiposulfito de sodio, sulfito de potasio, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio, ditionato de potasio, hidrosulfito de potasio, hiposulfito de potasio, sulfito de litio, bisulfito de litio, metabisulfito de litio, ditionato de litio, hidrosulfito de litio e hiposulfito de litio, a una cantidad equimolecular de salicilato de colina, b) mezclarlos, c) dejarlos reposar durante al menos media hora, y d) recuperar de los mismos el compuesto formado de salicilato de colina que contiene sulfito.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que dicho compuesto que contiene sulfito es bisulfito de sodio, y el compuesto recuperado es salicilato de colina-bisulfato de sodio.

3ª.- Un método para la preparación de compuestos de salicilato de colina que contienen sulfite, que comprende las operaciones de: a) disolver un compuesto de colina seleccionado del grupo que consta de colina, carbonato de colina y bicarbonato de colina, en un disolvente inerte, b) añadir una cantidad equivalente molecular del compuesto que contiene sulfito seleccionado del grupo que consta de dióxido de azufre,

402541



sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, ditionato de sodio, hidrosulfito de sodio, hiposulfito de sodio, sulfito de potasio, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio, ditionato de potasio, hidrosulfito de potasio, hiposulfito de potasio, sulfito de litio, bisulfito de litio, metabisulfito de litio, ditionato de litio, hidrosulfito de litio, hiposulfito de litio, c) añadir una cantidad equimolar de ácido salicílico, d) mantener el pH entre pH 4,5 y pH 7, e) agitar y calentar hasta no más de 50°C y f) recuperar de la mezcla el compuesto formado de salicilato de colina que contiene sulfito.

4ª.- Un método según la reivindicación 2ª, en el que dicho compuesto que contiene sulfito es metabisulfito de sodio, y el compuesto formado recuperado de salicilato de colina que contiene sulfito es salicilato de colina metabisulfito de sodio.

5ª.- Un método para la preparación de compuestos de salicilato de colina que contienen sulfito.

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

A large, stylized handwritten signature or scribble in the bottom left corner of the page. The signature is written in dark ink and is somewhat abstract, with long, sweeping lines.

402541 28 DIC. 1972



Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 DIC. 1972

P.A.

Alberio de Elizburu
F. Elizburu

19-12-72
MOM

- 39 -