

28:3 1972

410123

P.- 52.968

Code 795 Div

|               |
|---------------|
| Inv. Cl. A61k |
|               |
|               |

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de MUNDIPHARMA AG

entidad suiza

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

por: "UN METODO PARA SUPRIMIR LA FORMACION DE COLOR EN UNA  
FORMULACION FARMACEUTICA QUE CONTIENE SALICILATO"  
(Clase Internacional C07c, A61k)

19.12.72.

- 1 -

410123



Esta invención se refiere a compuestos es-  
tabilizados de salicilato de colina, al método para pro-  
ducirlos, y a composiciones farmacéuticas que contienen  
los compuestos estabilizados antedichos. En particular,  
5 se refiere a un compuesto de coordinación molecular for-  
mado entre el salicilato de colina y un compuesto que con-  
tiene un sulfito de metal alcalino y/o dióxido de azufre,  
al método para la preparación de los compuestos antedi-  
chos, y a composiciones farmacéuticas que los contienen,  
10 así como a los métodos para el uso de dichas composicio-  
nes farmacéuticas.

El salicilato de colina es descrito en la pa-  
tente de los EE.UU. Nº 3.069.321 (18 de diciembre de  
1962). El salicilato de colina tiene ventajas únicas con  
15 respecto a otros compuestos de salicilato, y se ha intro-  
ducido en terapéutica como ingrediente activo de un gran  
número de formas farmacéuticas de dosificación, inclu-  
yendo disoluciones, jarabes, ungüentos, geles, grageas, ta-  
bletas, 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 formu-  
laciones que contienen salicilato de colina, tanto si es-  
tán preparadas en disolventes acuosos como en no acuosos,  
25 en formas de dosificación líquidas o sólidas. Esta forma-

410123

  
28 DEC 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  
5 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  
10 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  
15 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.

20 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  
25 contiene sulfito de metal alcalino, como por ejemplo bi-

410123



sulfito de sodio ( $\text{SO}_3\text{HNa}$ ), 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 ( $\text{SO}_3\text{Na}_2$ ), o las sales de litio y de potasio co  
5 rrespondientes. 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  
10 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 pro-  
porciona, como nueva composición, el compuesto formado  
entre el salicilato de colina y un compuesto que contiene  
15 un sulfito de metal alcalino y dióxido de azufre, así co-  
mo composiciones que los comprenden, estando dicha compo-  
sición sustancialmente libre de formación de color.

La formación de un nuevo compuesto de coor-  
dinación molecular entre un compuesto que contiene sulfito  
de metal alcalino y el salicilato de colina está estable-  
20 cida por el cambio en la conductancia eléctrica específi-  
ca de una disolución que contiene dicho compuesto. Cuando  
se introducen dos o más sustancias en el mismo disolven-  
te, la conductividad eléctrica específica de la mezcla se  
25 expresa en general como la suma aritmética del número de

410123



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

15

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

20

25

410123

28



72

compuestos quelatos.

5 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.

10 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  
15 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.

20 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  
25 0,5 molar de bisulfito de sodio, era de 0,8 ohmios, y se



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,

410123



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  
5 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  
10 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  
15 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.  
20 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  
25 medio para la reacción. Cuando se desea que se forme el



410123

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 ésto 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

410123



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 ésto 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



410123

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 respec

5 tivas 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.

10

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

15 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

20 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 pue-

25



410123

de efectuarse en presencia de agua, etanol, gliceri-  
na, 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 pue-  
den obtenerse disoluciones apropiadas de salicilato de  
colina, con concentraciones que varían hasta el 90 por  
10 ciento de salicilato de colina, en forma sustancialmen-  
te pura, que no muestra evidencia de formación de color  
incluso con un almacenamiento prolongado. La concentra-  
ción efectiva del compuesto que contiene sulfito de me-  
tal 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 has-  
ta 2,5 por ciento en peso, con respecto al peso del in-  
grediente 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 ante-  
riormente para las cantidades efectivas de los compues-  
tos que contienen sulfito de metal alcalino. Una venta-  
25 ja del dióxido de azufre gaseoso es el evitar la intro-



410123

ducción 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

410123

28



1972

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, ungüentos, 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

410123



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 sulfito. La mez-

410123

28  
DIE 1972



cla 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 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 una dispersión uniforme.

20 De manera similar, el compuesto de salicilato de colina que contiene sulfito puede mezclarse con el 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 activo de salicilato, o al mismo tiempo, aunque se obser

410123



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 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, 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 buena concordancia con sus valores teóricos del conteni-

15

20

410123



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 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 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 demuestra la formación de un nuevo compuesto.

410123



EJEMPLO 2

A 500 cc. de propilenglicol se añaden 82,6  
gramos de bicarbonato de colina, y la mezcla se agita  
5 hasta que se consigue una disolución completa. Se añaden  
95,06 gramos de metabisulfito de sodio y 69,0 gra-  
mos de ácido salicílico, en pequeños incrementos, con-  
trolando al mismo tiempo el pH entre pH 4,5 y pH 7. La  
mezcla es agitada hasta que se interrumpe el desprendi-  
10 miento de dióxido de carbono. Puede emplearse una ca-  
lentamiento suave para conseguir la disolución y para fa-  
cilitar la eliminación del dióxido de carbono. La diso-  
lución contiene el salicilato de colina-metabisulfito  
de sodio formado.

15 Una muestra representativa de la disolución  
de salicilato de colina-metabisulfito de sodio forma-  
do es diluída 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-  
20 dad eléctrica específica era de  $1,064 \times 10^{-2}$ . La conduc-  
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  
25 disminución en la conductividad eléctrica específica del

410123

28



compuesto, salicilato de colina-metabisulfito de sodio, 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 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 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 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.

410123

28

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

EJEMPLO 6

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 completa y cesa el desprendimiento de gases. La disolución de salicilato de colina-sulfito de sodio así formada es suficientemente pura para usarse para posterior elaboración.

410123

28



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  
compuesto es un cristal incoloro, que es altamente higrog-  
5 cópico, absorbiendo agua rápidamente por exposición a la  
atmósfera. Una disolución 0,1 molar de salicilato de co-  
lina-sulfito de sodio tiene una conductividad eléctrica  
específica de  $8,16 \times 10^{-3}$ .

10

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  
15 molar de salicilato de colina. Se comienza la agitación  
y la disolución se enfría hasta aproximadamente 0°C. Des-  
pués se hace pasar dióxido de azufre gaseoso a través de  
la disolución hasta que el aumento en el peso neto de la  
20 disolución es 8 gramos. Se tiene cuidado de que la tem-  
peratura 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 disolu-  
ción se calienta hasta la temperatura ambiente. Se añade  
25 un volumen igual de agua destilada, y la disolución re-

410123

28



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

EJEMPLO 8

10 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 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

410123



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 alcalino tiene la siguiente conductividad eléctrica específica.

| 10 | Compuesto                                   | Resistencia eléctrica (ohmios) | Conductividad eléctrica específica ( $\times 10^{-3}$ mhos) |
|----|---|--------------------------------|---|
|    | Salicilato de colina-sulfito                |                                |   |
| 15 | de sodio                                    | 41,1                           | 1,93  |
|    | Salicilato de colina-bisulfito de sodio     | 30,4                           | 2,61  |
|    | Salicilato de colina-metabisulfito de sodio | 18,8                           | 4,21  |
| 20 | Salicilato de colina-ditionato de sodio     | 16,8                           | 4,71  |
|    | Salicilato de colina-hidrosulfito de sodio  | 34,3                           | 2,31  |
| 25 | Salicilato de colina-hiposulfito de sodio   | 27,3                           | 2,91  |

410123

28.12.72



|   | Resistencia<br>eléctrica<br>(ohmios) | Conductividad<br>eléctrica es-<br>pecífica<br>(x 10 <sup>-3</sup> mhos) |
|---|--------------------------------------|---|
| <u>Compuesto</u>                                      |                                      |   |
| 5 Salicilato de colina-sulfito<br>de potasio          | 37,2                                 | 2,13  |
| Salicilato de colina-bisulfu-<br>to de potasio        | 26,3                                 | 3,01  |
| 10 Salicilato de colina-metabi-<br>sulfito de potasio | 15,5                                 | 5,13  |
| Salicilato de colina-ditio-<br>nato de potasio        | 17,3                                 | 4,58  |
| Salicilato de colina-hidro-<br>sulfito de potasio     | 22,0                                 | 3,61  |
| 15 Salicilato de colina-hipo-<br>sulfito de potasio   | 25,4                                 | 3,12  |
| Salicilato de colina-sulfi-<br>to de litio            | 37,2                                 | 2,13  |
| Salicilato de colina-bisul-<br>fito de litio          | 28,2                                 | 2,81  |
| 20 Salicilato de colina-metabi-<br>sulfito de litio   | 16,2                                 | 4,89  |
| Salicilato de colina-ditio-<br>nato de litio          | 15,6                                 | 5,07  |
| 25  |                                      |   |

410123



1972

|   | Resistencia<br>eléctrica<br>(ohmios)  | Conductividad<br>eléctrica es-<br>pecífica<br>(x 10 <sup>-3</sup> mhos) |
|---|---|---|
| <u>Compuesto</u>                                  |   |   |
| 5 Salicilato de colina-hidro-<br>sulfito de litio | 27,3  | 2,91  |
| Salicilato de colina-hipo-<br>sulfito de litio    | 23,2  | 3,42  |
| 10  | La conductividad eléctrica específica de una<br>disolución 0,05 molar de los reactivos separados es |   |
|   | Resistencia<br>eléctrica<br>(ohmios)  | Conductividad<br>eléctrica es-<br>pecífica<br>(x 10 <sup>-3</sup> mhos) |
| 15 <u>reactivo</u>                                |   |   |
| Sulfito de sodio                                  | 51,4  | 1,543   |
| Bisulfito de sodio                                | 34,3  | 2,31  |
| Metabisulfito de sodio                            | 18,17   | 4,36  |
| 20 Ditionato de sodio                             | 17,1  | 4,637   |
| Hidrosulfito de sodio                             | 39,9  | 1,987   |
| Hiposulfito de sodio                              | 29,9  | 2,652   |
| Sulfito de litio                                  | 49,6  | 1,764   |
| Bisulfito de litio                                | 37,1  | 2,137   |
| 25 Metabisulfito de litio                         | 17,9  | 4,430   |

410123

28



|                             | Resistencia<br>eléctrica<br>(ohmios) | Conductividad<br>eléctrica<br>específica<br>(x 10 <sup>-3</sup> mhos) |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| <u>reactivo</u>             |                                      |   |
| 5 Ditionato de litio        | 17,0                                 | 4,665   |
| 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   |
| 10 Metabisulfito de potasio | 16,9                                 | 4,692   |
| 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  |

15

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 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 así formada contiene una cantidad estabilizante de salicilato de colina

410123

28



na-bisulfito de sodio, y dicha disolución puede entregarse directamente en forma de dosificación unitaria, para conseguir su efecto terapéutico pretendido.

5 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 de etanol en sustitución de parte del agua usada para formar la disolución de  
10 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 y/o el etanol descrito anteriormente. La glicerina, el propilenglicol y el polioxietilenglicol pueden  
15 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.

En lugar del bisulfito de sodio descrito anteriormente, puede usarse en su lugar, en proporciones equimolares,  
20 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, hidrosulfito de litio, hiposulfito de litio, sulfito de potasio, bisulfito de potasio,  
25 metabisulfito de potasio, ditionato de potasio, hidrosulfito

410123



de potasio e hiposulfito de potasio.

EJEMPLO 10

5 A una disolución recientemente preparada que conte  
nía 50 gramos de salicilato de colina por 100 ml., se añaden  
1,25 gramos de salicilato de colina-metabisulfito de sodio.  
La mezcla es agitada, filtrada y envasada en formas de dosi-  
ficación unitarias para su administración. La nueva composi-  
10 ción farmacéutica está sustancialmente exenta de color inclu  
so después de un almacenamiento prolongado. El disolvente pa  
ra preparar a dicha disolución puede ser agua, etanol, glice  
rina, propilenglicol, polioxietilenglicol, o mezclas de los  
mismos. Si se desea pueden añadirse los sabores apropiados.

15 En lugar del salicilato de colina-metabisulfito  
de sodio descrito anteriormente, puede emplearse, en igual  
peso, un compuesto seleccionado del grupo que consta de sa  
licilato de colina-sulfito de sodio, salicilato de colina-  
-bisulfito de sodio, salicilato de colina-ditionato de so  
dio, salicilato de colina-hidrosulfito de sodio, salicila  
20 to-hiposulfito de colina, salicilato de colina-sulfito de  
potasio, salicilato de colina-bisulfito de potasio, salici  
lato de colina-metabisulfito de potasio, salicilato de coli  
na-ditionato de potasio, salicilato de colina-hidrosulfito  
de potasio, salicilato de colina-hiposulfito de potasio,  
25 salicilato de colina-sulfito de litio, salicilato de colina-

410123

28



-bisulfito de litio, salicilato de colina-metabisulfito de litio, salicilato de colina-ditionato de litio, salicilato de colina-hidrosulfito de litio, salicilato de colina-hipo sulfito 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

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 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 mismo, y se encontrará que el pro

410123

28 D



ducto resultante está exento de formación de color incluso durante un almacenamiento prolongado.

5 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 diluyente y/o vehículo, pueden añadirse agentes de granulación y lubricantes para tabletas adecuados. Después se preparan por compresión tabletas del tamaño adecuado que contienen la cantidad apropiada de salicilato de colina.

10 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.

15 Cuando se desean unguentos, geles y supositorios, los ingredientes activos y el nuevo compuesto estabilizante del color seleccionado se mezclan y se añaden a la base de unguento, 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 unguento o gel acabada es envasada después en forma de dosificación unitaria para su administración, mientras que la

410123 28 D



masa de supositorio es convertida en forma de supositorios de tamaño adecuado para su administración.

EJEMPLO 12

5                   En lugar del salicilato de colina usado para formar el compuesto de salicilato de colina que contiene sulfi  
to, pueden emplearse en su lugar, en cantidades equimolares, salicilato de N-metil-glucamina, aspirina, ácido para-amino  
salicílico y sus sales metálicas, ácido salicílico y sus sa  
10 les 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 anterior  
mente, posee la misma propiedad de suprimir la formación de  
15 color en las formulaciones farmacéuticas que los compuestos de salicilato de colina que contienen sulfito. Los compues-  
tos correspondientes de salicilato que contienen sulfito for  
mados tienen la totalidad de las propiedades farmaco-terapéu  
ticas de los respectivos restos de salicilato, tales como po  
20 der analgésico, acción antipirética y anti-inflamatoria local, mientras que los compuestos de para-aminosalicilato que con  
tienen sulfito de metal alcalino tienen, además, una acción  
antituberculosa. Los nuevos compuestos anteriores pueden usar  
se en terapéutica en forma de preparaciones farmacéuticas lí-  
25 quidas o sólidas que se administran por vía oral, tópicamente

410123



o por vía rectal.

EJEMPLO 13

5 Cuando se desea suprimir el color en una prepara-  
ción 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 salicilato de colina que  
contiene sulfito en la preparación farmacéutica que contie-  
ne salicilato que se pretende estabilizar contra la formación  
10 de color. Las preparaciones farmacéuticas que contienen com-  
puestos de salicilato tales como la aspirina, ácido salicíli-  
co, sales metálicas de ácido salicílico, ácido para-aminosa-  
licílico, sales metálicas de ácido para-amino-salicílico, és-  
teres de ácido salicílico tales como el salcicilato de metilo  
15 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,  
20 como por ejemplo tabletas, grageas, polvos, supositorios, un-  
guentos, cremas, geles, o bien una forma líquida de dosifica-  
ción, como por ejemplo disoluciones, tinturas, elixires y ja-  
rabes.

25 Para conseguir la estabilización de color de una  
preparación farmacéutica que contiene salicilato, por ejem-

410123

2801



5 plo un gel, se mezclan 8,72 gramos de salicilato de N-metil glucamonio 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, pueden añadirse a la disolución en alcohol agentes aromatizantes adecuados.

10 En un matraz separado que contiene 40 ml. de agua destilada se dispersan 2,75 gramos de metil celulosa-4000 y 5 gramos de glicerina. La disolución se calienta a aproximadamente 50°C y se mezcla con la disolución en alcohol antedicha. La mezcla se filtra y el pH se ajusta de modo que esté entre pH 5 y pH 7. La mezcla se enfría rápidamente para formar un gel, que después es envasado en envases unitarios.

15 El gel resultante está exento de formación de color, incluso al cabo de un almacenamiento durante períodos de tiempo prolongados.

20 Cuando se desea estabilizar una emulsión que contiene un compuesto de salicilato, como por ejemplo salicilato de mentilo, se disuelven 0,25 gramos de salicilato de colina-bisulfito de sodio en 50 ml. de aceite de cacahuet, y a ello se añade 1 gramo de salicilato de mentilo. Puede usarse un calentamiento suave para facilitar la disolución. En un recipiente separado que contiene 50 ml. de agua destilada,

25 se colocan 2 gramos de mono-oleato de sorbita, y la disolu-

410123

2905



5 ción acuosa se añade al aceite de cacahuet, y toda la mezcla es homogeneizada. La preparación resultante es una emulsión blanca útil como preparación dermatológica de filtro solar, que no forma color incluso al cabo de un almacenamiento prolongado.

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

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 26 de Julio de 1.971, bajo el Número 34941, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-

410123

29



sentan 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:

5                   1ª.- Un método para suprimir la formación de color en una formulación farmacéutica que contiene salicilato, que comprende, como primera etapa, preparar un compuesto de salicilato de colina que contiene sulfito, para lo cual se disuelve en un disolvente inerte un compuesto de colina seleccionado del grupo que consta de colina, 10                   carbonato de colina y bicarbonato de colina; se añade una cantidad equivalente molecular del compuesto 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 15                   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 20                   litio, ditionato de litio, hidrosulfito de litio e hiposulfito de litio; se añade una cantidad equimolar de ácido salicílico; se mantiene el pH entre pH 4,5 y pH 7; se agita y se calienta la mezcla resultante hasta alcanzar no más de 50°C; y se recupera de ella el compuesto formado de salicilato de colina que contiene sulfito; y, como 25                   segunda etapa, incorporar el compuesto resultante de

410123



la etapa precedente, en una cantidad de no menos del 0,1% en peso y no más del 5,0% en peso, en una forma de dosificación farmacéutica que contiene salicilato.

5 2ª.- Un método para suprimir la formación de color en una formulación farmacéutica que contiene salicilato.

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

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

Madrid, 29 OCT. 1975

P.A.

Alberto de Eizoburu

Por Poder

27-10-75  
VGD.