



410716

Int. Cl.: C07c / 19.01B

MEMORIA DESCRIPTIVA

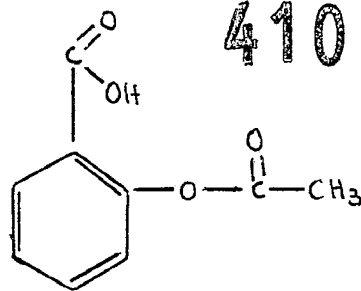
Corresponde a una Patente de Invección por 20 años para todo el territorio español, a favor de FARMABION, S.A., entidad española, residente en Madrid, Carretera de Alcobendas, Km. 6'400, siendo los inventores DON JOSE LUIS LASTRES GARCIA Y -- DON FERMIN VAZQUEZ LOPEZ, por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO ACETILSALICILICO -- PROTEGIDO.

==:== :==: ==:==

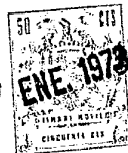
El ácido acetilsalicílico corresponde a la fórmula:



410716



- 5.- se conoce también como ácido orto acetoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, etc. Este compuesto tiene actividad analgésica, antipirética, antirreumática y antiinflamatoria, pero como efectos secundarios presenta una marcada, intolerancia gástrica, llegando incluso a producir hemorragias gastrointestinales cuando su administración se hace a dosis relativamente altas y continuadas. Este hecho no es exclusivo de -
- 10.- esta molécula, de ahí que el procedimiento que describimos a continuación, pueda ser aplicado con ventaja a todos los productos medicamentosos en los que concurren propiedades físico-químicas semejantes a las del ácido acetilsalicílico.
- 15.- Según Talkov y colb., Giovinci, Bloom y colab., y Ansell, los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico llegan a desaparecer o se reducen espectacularmente -- cuando la liberación en medio gástrico se ve muy disminuída, es decir cuando utilizamos formas farmacéuticas con cubiertas entéricas.
- 20.- El producto objeto de la presente invención se -- ciñe a unas ideas rectoras que podemos describir así:
- 25.- a) El producto medicamentoso, en este caso ácido acetilsalicílico, es una sustancia orgánica de carácter -- ácido, fácilmente hidrolizable, a 25º C. se disuelve 1 gramo en 4 ml. de acetona, en 4 ml. de dioxano, en 5 ml. de -- las mezclas a partes iguales acetona-metanol y acetona-etanol, en 6 ml. de la mezcla a partes iguales acetato de eti-



30.- lo-isopropanol. Poco soluble en agua y en soluciones ácidas y soluble en medios alcalinos con pH superior a 6. Poco soluble en hidrocarburos clorados, eter sulfúrico y -- prácticamente insoluble en hidrocarburos.

35.- b) El elemento protector, acetoftalato de celulosa, soluble en acetona, dioxano, acetato de metilo, etc., debe proteger las partículas del ácido acetilsalicílico.

40.- c) El sólido disperso en la fase líquida acetona-acetoftalato a baja temperatura, se emulsiona en un disolvente orgánico, como puede ser parafina líquida o siliconas de parecida viscosidad, también a una temperatura suficientemente baja, en las que concurren condiciones idóneas tanto desde el punto de vista físico como químico, viscosidad aceptable de la parafina o de las siliconas, baja solubilidad del ácido acetilsalicílico.

45.- Se dispone así de una emulsión de solución acetónica de acetoftalato en parafina. Si bien, dentro de cada gota de la fase acetónica habrá incluida una partícula o -- partículas de ácido acetilsalicílico.

50.- d) El sistema obtenido exige la sustitución de la parafina por una nueva fase orgánica en la que se cumpla: insolubilidad del acetoftalato y del ácido acetilsalicílico y solubilidad total de la acetona. Un sistema adecuado puede ser el par cloroformo (u otro hidrocarburo clorado de parecida polaridad) eter de petróleo; las proporciones pueden variarse de acuerdo con el diagrama ternario que se representa en los planos, correspondiendo las referencias en -- ellos establecidas a los siguientes conceptos:

- 60.-
- Fig. 1) Acetona
 - Fig. 2) Eter petróleo
 - Fig. 3) Parafina
 - Fig. 4) Cloroformo
 - Fig. 5) Acetona/Parafina (50:50)
 - Fig. 6) Acetona/Parafina (70:30)
 - Fig. 7) Acetona/Parafina (30:70)



65.- Resumiendo las ideas teóricas expuestas de los planos, podemos decir:

70.- Según la presente invención, el procedimiento para la obtención de ácido acetilsalicílico protegido consiste en la suspensión del medicamento en una solución acetónica de acetofalato de celulosa a baja temperatura. Esta suspensión se vierte con agitación sobre parafina líquida a la misma temperatura y se añade cloroformo y éter de petróleo. El producto obtenido tiene una riqueza en ácido acetilsalicílico comprendida entre el 80 y el 90 %, dependiendo las variaciones de riqueza del lavado final con éter de petróleo, y del contenido en acetofalato de celulosa.

75.- Al objeto de facilitar la comprensión del procedimiento de preparación de este nuevo producto, se describen detalladamente, a continuación unos ejemplos prácticos de realización:

80.- Ejemplo núm. 1 :

85.- Sobre 500 ml. de parafina líquida entre -10 y -15º C., se vierte con fuerte agitación una suspensión de 40 gr. de ácido acetilsalicílico (tamaño de partícula entre 140 y 200 micras) en 30 ml. de una solución de acetofalato de celulosa en acetona al 8,5 %, a la misma temperatura que la parafina líquida. Se mantiene la agitación durante unos minutos y entonces se añaden 30 ml. de cloroformo a la misma temperatura. Se mantiene la agitación durante 5 minutos y se vierten 200 ml. de éter de petróleo (P.E. 30-40); se decanta el líquido, las partículas sólidas se lavan con otros 200 ml. de éter de petróleo y se decanta de nuevo. Las partículas sólidas se secan a 50º C., durante 15 minutos y se suspenden de nuevo en 25 ml. de una solución acetónica de acetofalato de celulosa al 8% enfriada entre -10 y -15º C., que se vierte en 500 ml. de parafina líquida a la misma temperatura. Se mantiene la agitación unos minutos y se añaden 25 ml. de cloroformo a

410716



100.- la misma temperatura; se mantiene la agitación 5 minutos y se añaden 200 ml. de éter de petróleo. Se decanta el líquido y el sólido se lava con 4 porciones de 50 ml. de éter de petróleo. El producto se seca durante 3 horas a 70 °C. en lecho fluido.

Ejemplo núm. 2 :

105.- Sobre 500 ml. de parafina líquida enfriada entre -10 y -15° C., se vierte con agitación una suspensión de 100 gr. de ácido acetilsalicílico (tamaño de partícula entre 140 y 200 micras) en 85 ml. de una solución acetónica de acetofalato de celulosa al 18,8 %, a la misma temperatura. Se mantiene la agitación durante unos minutos y entonces se añaden 85 ml. de cloroformo a la misma temperatura. Se mantiene la agitación durante 5 minutos y se añaden 200 ml. de éter de petróleo (P.E. 30-40). Se decanta el líquido y las partículas se lavan 4 veces con 100 ml. de éter de petróleo, se secan 3 horas a 70° C. en lecho fluido.

= N O T A =

Se declaran de novedad y propia invención las siguientes

= REIVINDICACIONES =

120.- 1) Un procedimiento para la preparación del ácido acetilsalicílico protegido, caracterizado porque una partícula o cristal de ácido acetilsalicílico de un tamaño entre 140 y 200 micras, es suspendida en una solución de acetofalato de celulosa en acetona, dioxano, acetato de metilo, acetato de etilo, o isopropanol, líquidos todos ellos de parecida polaridad; emulsionando la suspensión posteriormente en el seno de parafina líquida o silicona de análoga viscosidad, a baja temperatura y lavado a continuación de la fase externa median-



410716



130.- te cloroformo y éter de petróleo, tantas veces como sea necesario, para, a continuación, eliminar los vestigios de disolvente por corriente de aire en lecho fluido.

135.- 2) Un procedimiento para la preparación de ácido acetilsalicílico 'protegido, según la reivindicación anterior, caracterizado por la suspensión del ácido acetilsalicílico en una fase líquida, mantenida a baja temperatura y formada por la solución de acetoftalato de celulosa en acetona u otros líquidos de parecida polaridad (dioxano, acetato de metilo, acetato de etilo-isopropanol (1:1)).

140.- 3) Un procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la formación de una emulsión de la suspensión descrita en la anterior reivindicación, en parafina líquida o siliconas de análoga viscosidad, que se mantiene a baja temperatura.

145.- 4) Un procedimiento para la preparación de ácido acetilsalicílico protegido, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la emulsión descrita en la reivindicación anterior se dispersa por adición de cloroformo u otro hidrocarburo clorado de parecida polaridad y éter de petróleo con el objeto de excluir la acetona de las gotas emulsionadas e insolubilizar el acetoftalato de celulosa.

150.- 5) Un procedimiento para la preparación de ácido acetilsalicílico protegido, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la posible repetición de la reivindicación anterior, hasta conseguir el grado de protección deseado.



410716



160.-

6) Un procedimiento para la preparación de -- ácido acetilsalicílico protegido, caracterizado porque los gránulos obtenidos según las reivindicaciones anteriores, se lavan por decantación en éter de petróleo y se secan con corrientes de aire en lecho fluido.

7) UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE - ACIDO ACETILSALICILICO PROTEGIDO

Madrid, 17 de Enero de 1.973

VICE
P.E.

CHOA

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed text.



410716

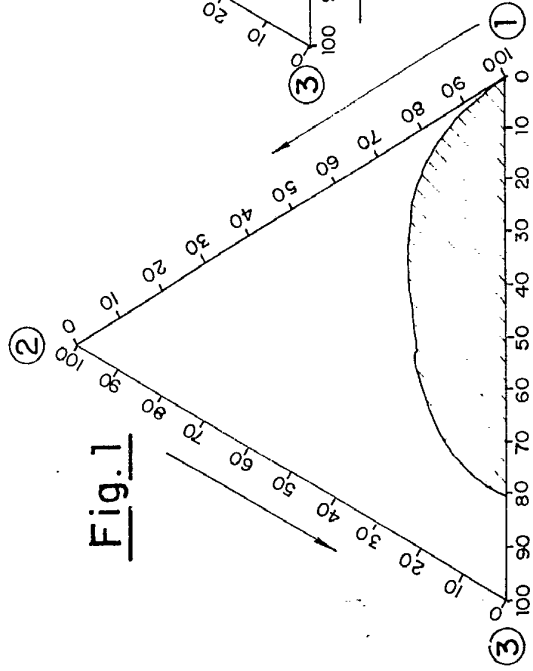


Fig. 1

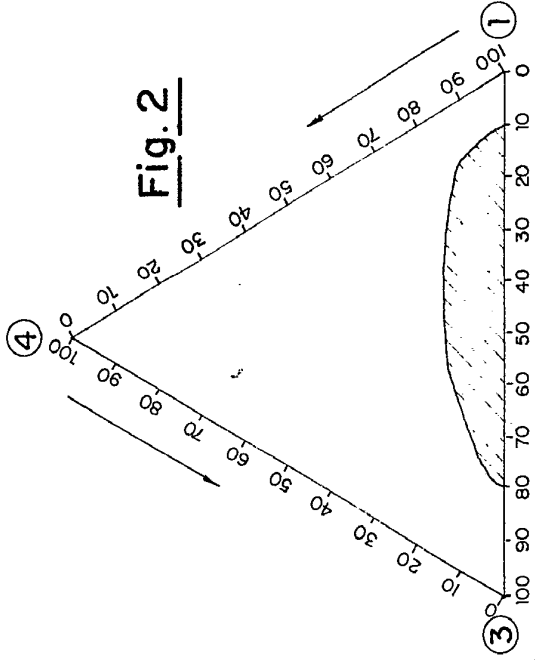


Fig. 2

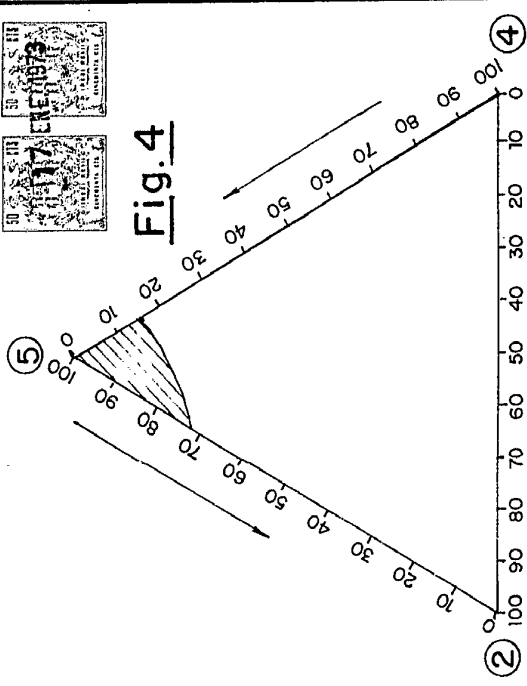


Fig. 3

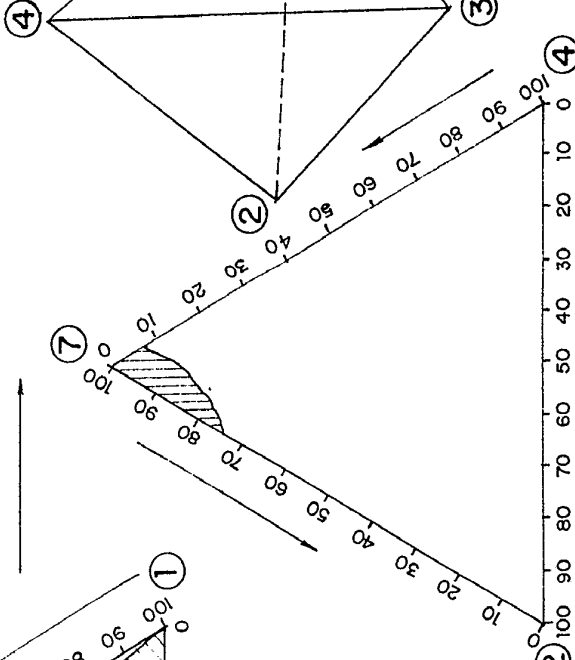


Fig. 4

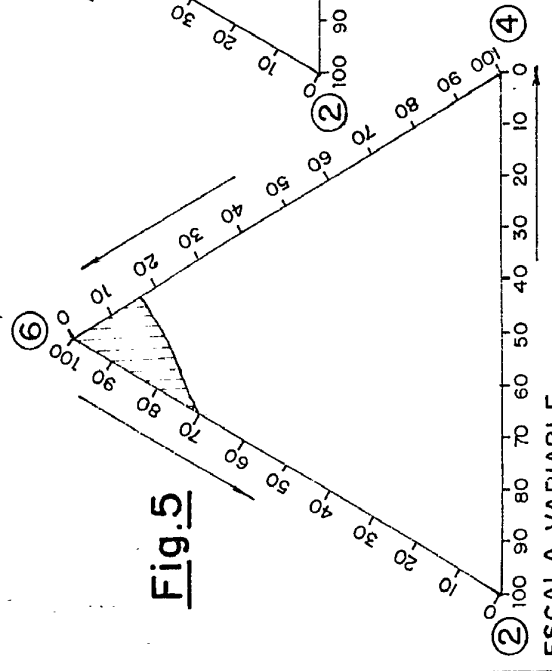


Fig. 5

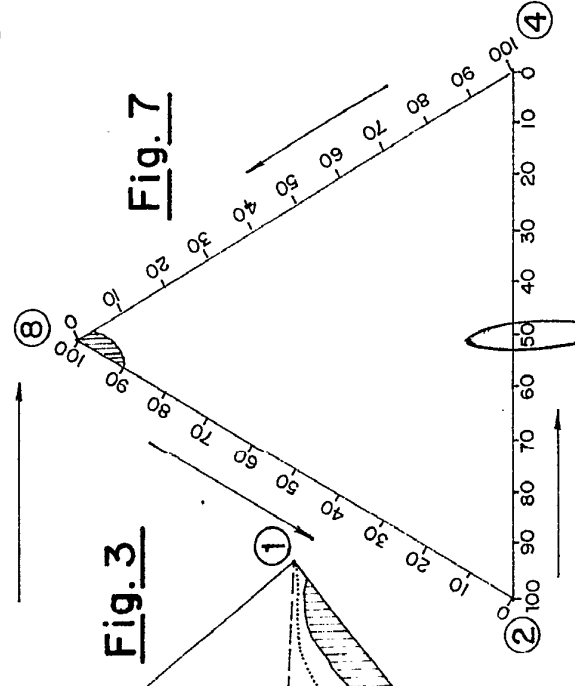


Fig. 6

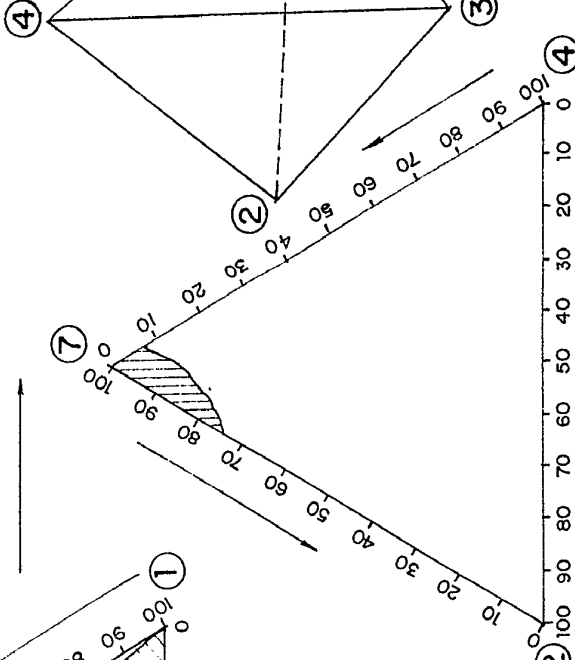


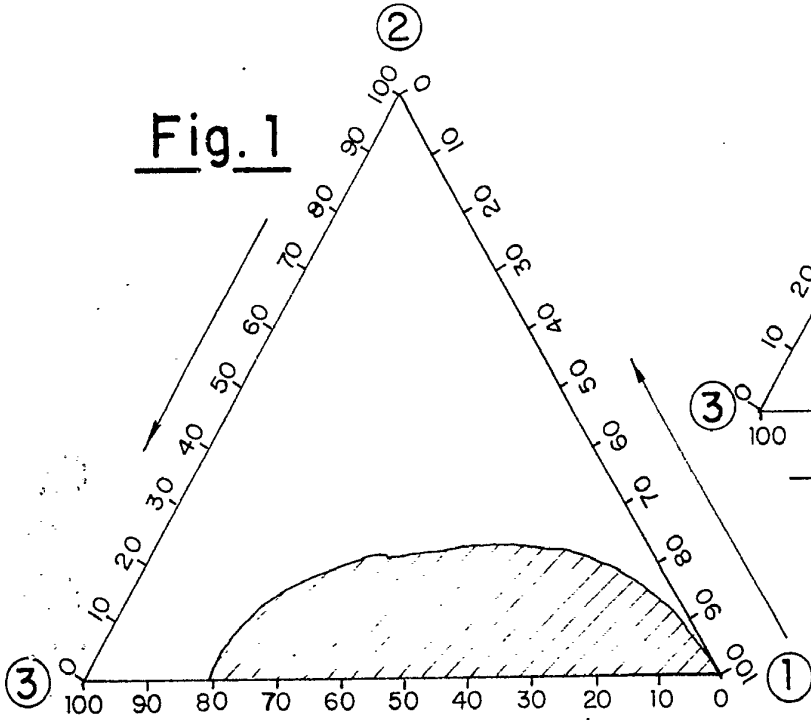
Fig. 7

Madrid a 17 DE ABR. 1973
VICENTE OCHOA
P.F.

ESCALA VARIABLE

410716

Fig. 1



Fig

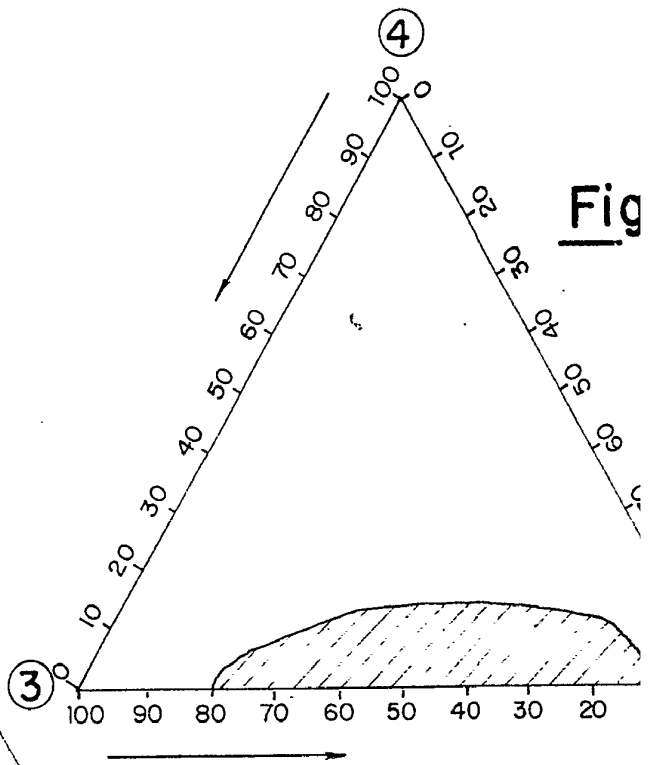


Fig. 5

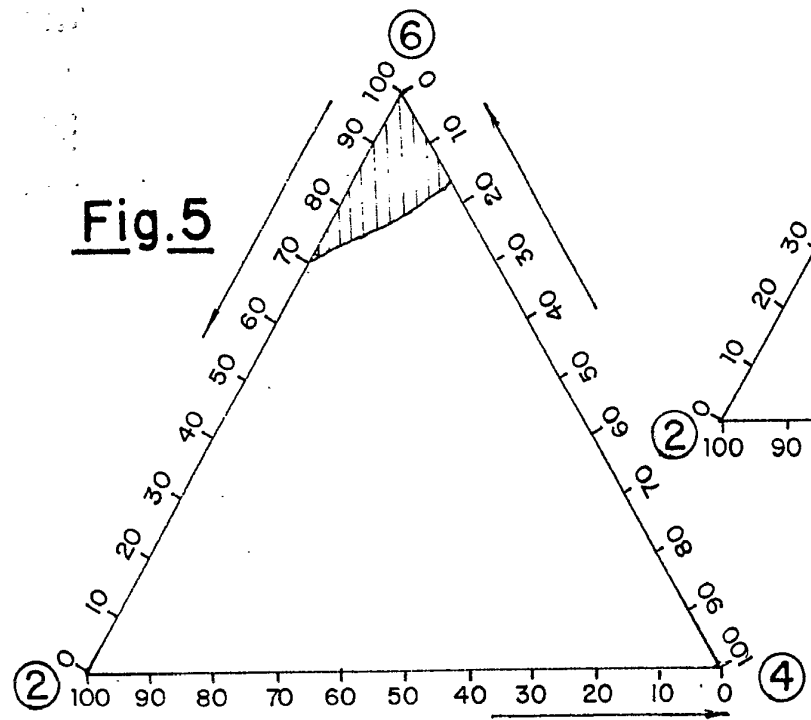
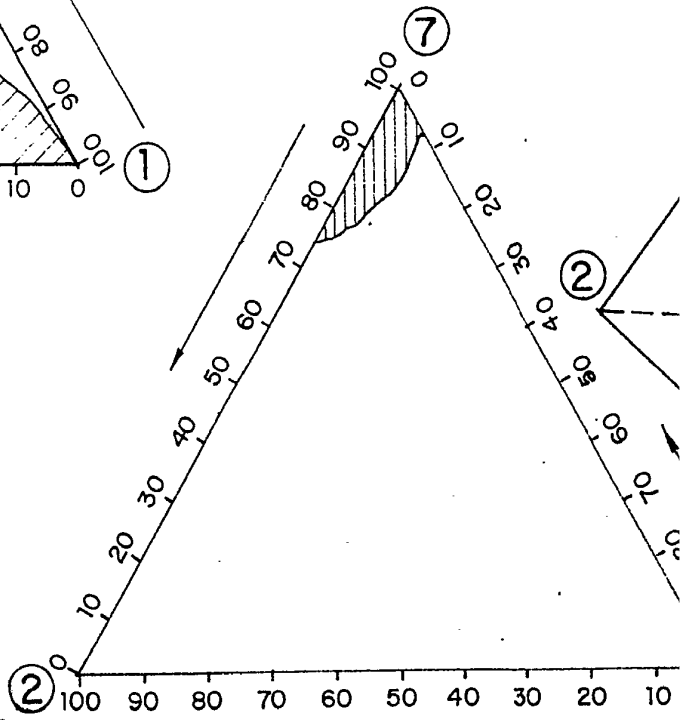
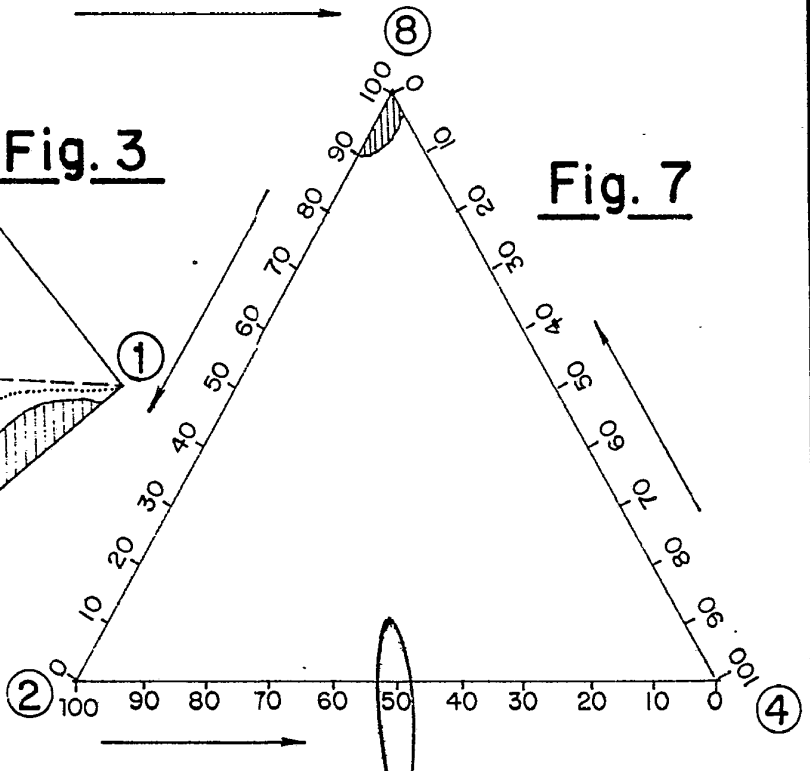
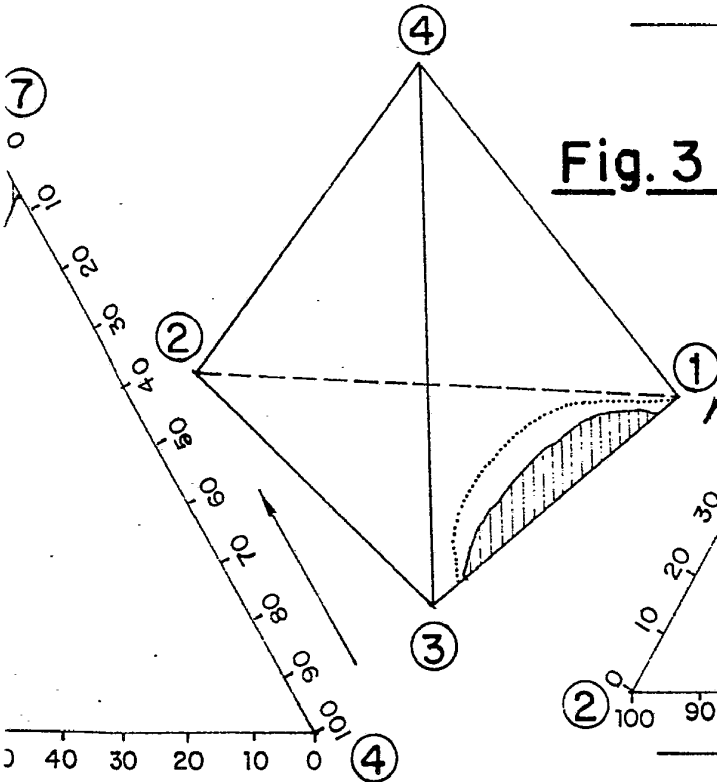
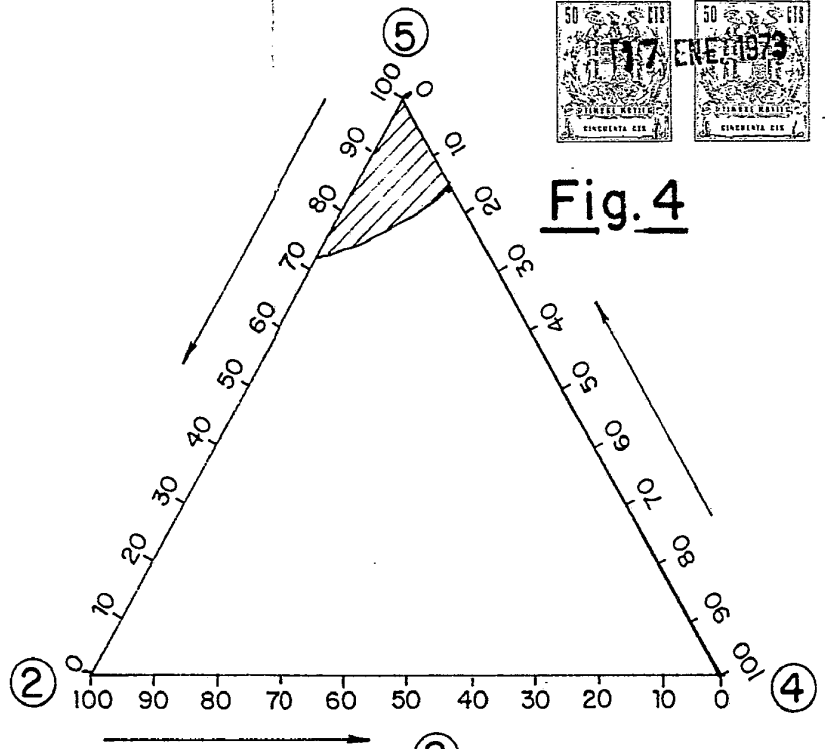
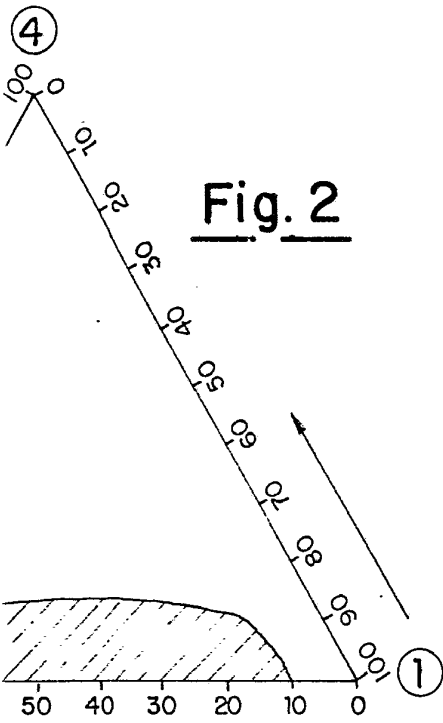


Fig. 6



ESCALA VARIABLE



g. 6

Madrid a

17 ENE. 1973

VICENTE OCHOA
P.F.