

414961

11



P.- 54.489

Dossier 6036
Dr. 345/73

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

A nombre de AGENCE INTERNATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE

ANULADO

(A. N. I. A. R.)
PROHIBIDA: LA CONSULTA
entidad francesa Y LA EXPEDICION DE
COPIAS Y CERTIFICACIONES

establecida en 13, rue Madeleine Michelis, Neuilly sur Seine,
Altos del Sena, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACETILSALICILATO DE
ARGININA"

(Clase Internacional 007c)



La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una sal nueva del ácido acetilsalicílico capaz de ser utilizada como producto con actividad antiinflamatoria, antipirética y antifélgica.

5 Se conocía desde hace mucho tiempo la importancia del ácido acetilsalicílico, llamado más comunmente "Aspirina", utilizado para luchar contra los dolores y las inflamaciones. Pero el ácido acetilsalicílico presenta numerosos inconvenientes debidos a su inestabilidad en solución acuosa y a su hidrólisis con liberación de ácido salicílico.

10

Por consiguiente, el ácido acetilsalicílico se ha administrado hasta la fecha al enfermo o bien por vía oral en forma de comprimidos, que contienen como sustancia activa una de sus sales terapéuticamente aceptables, con disgregación rápida o lenta, o bien por vía intravenosa o intramuscular. La administración por vía intramuscular presenta una ventaja cierta cuando la administración oral es difícil o imposible, así como también cuando se busca un efecto rápido. Además, el efecto nocivo sobre las mucosas digestivas debido a la acidez del ácido acetilsalicílico, es menor.

15

20

Son composiciones inyectables del ácido acetilsalicílico ya utilizadas en especial las preparaciones farmacéuticas conocidas con los nombres comerciales "ASPEGIC" e "IVEPIRINE".

25 La "Ivepirine" es una solución que se prepara ex-



temporáneamente por disolución del ácido acetilsalicílico en una solución acuosa de glicerofosfato de sodio. La solución obtenida es estrictamente administrada por vía intravenosa. El "Aspegic" es una sal hidrosoluble del ácido acetilsalicílico adicionada de glicoccola; esta sal es el acetilsalicilato de lisina fabricado según el procedimiento descrito en la Patente Francesa nº 1.295.304. Se disuelve extemporáneamente en agua formando preparaciones inyectables y puede ser administrada por vía intravenosa o intramuscular.

10 Estas preparaciones inyectables del ácido acetilsalicílico presentan, no obstante, el inconveniente de aumentar considerablemente el costo del tratamiento clínico por el ácido acetilsalicílico. Por otra parte, la sal de lisina, se conserva mal al calor.

15 Se ha descubierto en la actualidad que el acetilsalicilato de arginina liofilizado podía ser utilizado para preparaciones inyectables de ácido acetilsalicílico.

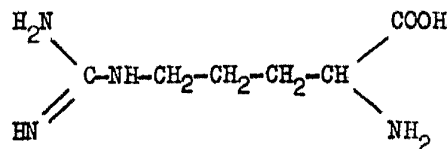
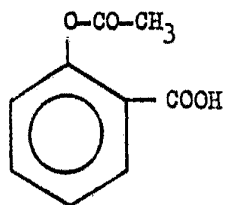
20 El acetilsalicilato de arginina es una sal del ácido acetilsalicílico y de la arginina, amino ácido dibásico que pertenece al metabolismo vital. Siendo así que el ácido acetilsalicílico se hidroliza muy fácilmente en solución acuosa, la forma más interesante que permite una manipulación fácil y una buena conservación de esta sal es la forma seca. Se han ensayado muchas técnicas para obtener esta sal en estado seco, por ejemplo la desecación de soluciones acuosas de aci



do acetilsalicílico y arginina, o la preparación en solución
hidroalcohólica seguida de evaporación. El producto obtenido
tomado con agua, da una solución que contiene cantidades gran-
des de ácido salicílico. El ácido acetilsalicílico, por tanto,
5 se hidrolizaba inmediatamente. La liofilización es la única
técnica que ha permitido remediar estos inconvenientes.

Por consiguiente, la invención tiene por
objeto un procedimiento para la obtención del acetilsalicilato
de arginina en forma liofilizada. Dicho procedimiento está ca-
10 racterizado porque consiste en :

- (a) poner la arginina en solución en agua y añadir el ácido ace-
tilsalicílico a esta solución, siendo la relación entre la argi-
nina y el ácido sensiblemente de 1:1,
- (b) liofilizar la solución obtenida. En la práctica el acetilsa-
15 licilato de arginina de fórmula



se obtiene, según la invención, por liofilización de una solución



acuosa de ácido acetilsalicílico y arginina esterilizada, en proporciones equimoleculares. Sin embargo, se opera ventajosamente con un exceso de 1 a 2% con respecto a las cantidades estequiométricas, para tener presente ligeros residuos insolubles en el medio acuoso. La temperatura de congelación está comprendida entre -60° y -70°C . La temperatura de desecación puede variar y se puede aplicar un vacío de 0,7 a 1×10^{-2} mm de Hg aproximadamente, siendo la duración total de liofilización de 24 a 72 horas, pudiendo ser la congelación de 1 a 4 horas. Los tiempos que separan la puesta en solución del ácido acetilsalicílico y la congelación deben, absolutamente, ser reducidos al mínimo. Un intervalo de tiempo que no sobrepase de dos horas, no lleva consigo alteración notable del producto deseado.

El producto obtenido es un polvo blanco liofilizado, de olor débil, muy soluble en agua. El acetilsalicilato de arginina posee un contenido pequeño de ácido salicílico.

El acetilsalicilato de arginina liofilizado es muy poco soluble en etanol, prácticamente insoluble en éter, acetona, cloroformo y benceno.

El carácter sorprendente de la presente invención ha sido puesto de manifiesto por los ensayos comparativos siguientes. En un primer tiempo se ha ensayado la rapidez y la calidad de la disolución en agua de los compuestos formados por reacción del ácido acetilsalicílico con bases orgánicas. Las ba-



ses orgánicas, escogidas en función de su toxicidad, fueron:
lisina, la mezcla lisina--glicocola, glicocola, esparraguina,
citrulina, ornitina, lisidina, el tham y la arginina. Una can-
tidad de cada una de estas bases, equimolecular con 5 g de áci-
do acetilsalicílico, se introdujo, con agitación magnética, en
unos 40 ml de agua; después de la disolución parcial o total
de esta base se añadieron 5 g de ácido acetilsalicílico y se
mantuvo la agitación durante una decena de minutos. Los únicos
compuestos que satisfacían el punto de vista de la solubilidad
en agua fueron la aspirina-lisina-glicocola, la aspirina-lisidina,
la aspirina-tham y, esencialmente, la aspirina-arginina.

En un segundo tiempo, se ensayó poner estas
composiciones en forma seca. La desecación o la preparación en
medio hidroalcohólico seguida de evaporación dieron resultados
semejantes a los observados con el acetilsalicilato de arginina,
para la aspirina-lisidina y la aspirina-tham. Por liofilización,
la aspirina-lisidina dio un producto que volvía a un estado pas-
toso en el curso del recalentamiento. La adición de glicocola
como coadyuvante de la liofilización en la fórmula aspirina-li-
sina, dió un mejor aspecto hasta las últimas horas de la liofi-
lización. Pero en la fase final el 50% de los frascos volvieron
a tomar un aspecto pastoso. La fórmula aspirina-tham se presenta,
después de la liofilización, en forma de polvo; pero la formación
de "burbujas" al comienzo de la sublimación, a veces con las mis-
mas proyecciones fuera del frasco, dieron al producto final un



aspecto muy hinchado.

A título complementario, se liofilizó el compuesto aspirina-lisina-glicocola; el producto obtenido no presenta tan buenas características como la aspirina-argina liofilizada.

A continuación se ilustrará la invención con mayor detalle por los ejemplos siguientes.

EJEMPLO I - Preparación de acetilsalicilato de arginina liofilizado, para composiciones inyectables

Para obtener N frascos de un contenido de 5 ml para preparaciones inyectables dosificadas a 0,5 g de ácido acetilsalicílico denominadas más adelante en esta Memoria PCH 01, se opera del modo siguiente:

(a) se introduce con agitación y a temperatura ordinaria la cantidad necesaria de L-arginina base (0,483 g x N) en los 2/3 del volumen final de agua para preparaciones inyectables de 5 ml.

(b) se añade el ácido acetilsalicílico (0,500 g x N) y se completa al volumen adecuado (5 ml x N).

(c) se mantiene la agitación durante 15 a 30 minutos hasta disolución prácticamente completa.

(d) se esteriliza la solución por filtración sobre membrana, por ejemplo sobre membrana del tipo "Millipore" (diámetro de los poros 0,22 μ) y se la reparte a razón de 5 ml por frasco.



(e) se liofiliza. El ciclo de liofilización es el siguiente:

-congelación en 2 horas realizada por un líquido portador de frío.

5 -sublimación primaria durante 10 horas,

-dsecación secundaria en 12 horas,

- parada de la liofilización después de 24 horas

aproximadamente. La temperatura del producto no sobrepasa entonces 40°C bajo un vacío de $0,7$ a 1×10^{-2} mm de mercurio.

10 (f) se quita el vacío con nitrógeno y los frascos se tapan en condiciones estériles.

La solución acuosa, a la concentración normal de utilización, posee un pH de $4,5 \pm 0,5$ y su descenso crioscópico es de $4,2^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. El poder rotatorio de la solución acuosa al

15 4% es de $+ 6,7^{\circ} \pm 0,5$.

El peso medio por frasco, determinado sobre una muestra representativa del lote, es de $0,983$ g. Las desviaciones extremas del peso individual no exceden del 5% en más o en menos, del peso medio. El contenido en agua residual determinado por el método de Karl-Fischer es inferior al 1%.

20

El acetilsalicilato de arginina se caracteriza por sus espectros de absorción en el ultravioleta y en el infrarrojo.

El espectro de absorción en el ultravioleta de su solución acuosa a 10 ppm (acidificada por 2 ml de HCl N para 100

25



ml de solución) efectuado en un aparato Perkin-Elmer del tipo 127, presenta dos máximos de absorción a 201 y 232 nm.

El espectro en el infrarrojo efectuado en un aparato Perkin-Elmer de tipo 337 presenta bandas características a 1750, 1640, 1380, 1225, 1195 y 1095 cm^{-1} .

Estos espectros comparados con los del ácido acetilsalicílico, de la L-arginina y de la mezcla equimolecular de ácido acetilsalicílico-arginina muestran que no se trata de una simple mezcla de 2 componentes, sino que ha tenido lugar combinación química, es decir salificación.

Las técnicas clásicas de valorización del ácido acetilsalicílico y del ácido salicílico no pueden ser utilizadas en este caso, debido a la presencia del amino ácido básico y de las características de solubilidad, muy diferentes de las de la aspirina.

El ácido acetilsalicílico del acetilsalicilato de arginina se caracteriza por espectrofotometría en el ultravioleta y se valora midiendo la absorción a 262 nm. Se establece una curva patrón midiendo las densidades ópticas a 262 nm de tres soluciones a 25, 50 y 100 ppm de ácido acetilsalicílico patrón en un tampón de pH 7,4 del tipo de Clark y Lubs. Operando del mismo modo con una solución de unas 100 ppm, preparada partiendo de una toma de ensayo exactamente pesada de unos 100 mg de PCH 01, se puede valorar el ácido acetilsalicílico contenido en un frasco.



Todas estas operaciones de valoración deben ser efectuadas en condiciones de tiempo y de temperatura que permiten evitar lo mejor posible la hidrólisis. La utilización del tampón de Clark y Lubs elimina bastante bien la interferencia
5 del aminoácido.

La valoración del ácido salicílico se efectúa midiendo la densidad óptica a 308 nm después de extracción con dicloroetano. Se lleva a cabo la curva de calibración con ayuda de solución de ácido salicílico patrón a 2,5 - 5 -10 y 15
10 ppm en dicloroetano. Se extrae el ácido salicílico contenido en una toma de ensayo de 100 mg de PCH'Ol, por agitación algunos minutos con 10 ml de dicloroetano.

Después de filtrar se mide la densidad óptica a 308 nm de la solución diluida a 1/50. El contenido de ácido salicílico libre es inferior a 0,5%.
15

La valoración del ácido salicílico ha sido efectuada de la misma forma a partir de la solución de PCH'Ol a la concentración normal de utilización, dejada tres horas a temperatura ambiente.

La determinación se hace entonces por extracción con dicloroetano de soluciones acuosas que contienen cantidades perfectamente definidas de ácido salicílico. El contenido de ácido acetilsalicílico después de tres horas en solución es inferior a 1%.
20

La caracterización de la arginina se efectúa me-
25



11

diante la reacción de SAKAGUCHI que consiste en disolver algunos miligramos de α -naftol en algunas gotas de lejía de potasa al cincuenta por ciento. Se añaden entonces 5 gotas de la solución acuosa del producto, después 5 ml de una solución extemporánea de hipobromito de sodio. La presencia de un agrupamiento guanídico se caracteriza por la aparición de una coloración rojo anaranjado.

También ha sido efectuado un ensayo de identidad y pureza por cromatografía en capa fina sobre placa de celulosa, paralelamente a un testigo de L-arginina patrón. El desarrollo se efectúa en un disolvente del tipo PARTRIDGE (butanol 3 partes, ácido acético 1 parte, agua 1 parte). El revelado se lleva a cabo por pulverización de un reactivo preparado del siguiente modo :

15 Solución etanólica al 0,2% de
ninhidrina : 100 ml
Acido acético : 20 ml
2,4,6-colidina : 4 ml

A esta solución se añaden en el momento del empleo, 7 ml de una solución de nitrato cúprico al 1% en etanol.

Finalmente, la arginina puede ser valorada por los dos métodos siguientes :

-potometría en medio no acuoso en presencia de violeta de metilo,

25 -potenciometría, con ayuda de un aparato



TITROMATIC QUERE III de registro automático, operando con un electrodo de vidrio y otro de calomelanos.

5 También se han llevado a cabo ensayos de envejecimiento acelerado durante quince días en una estufa programada del tipo WEYCO según un ciclo de 12 h a 50°C bajo 100% de humedad, y después de 12 h a 30°C bajo 100% de humedad. Los controles físico-químicos realizados después de este tratamiento han mostrado que el producto no había sufrido alteración alguna.

10 EJEMPLO II

Estudio de la toxicidad aguda

Los animales utilizados han sido ratones machos, indemnes de organismos patógenos específicos, de raza SWISS OF1 LFA CREDO, de peso comprendido entre 18 y 22 gramos.

15 El método empleado ha sido el de LITCHFIELD y WILCOXON, tal como ha expuesto DUPONT (J. Pharmacol. (Paris) 1970, 1, 407-414).

La dosis letal 50 ha sido determinada primeramente por vía intravenosa para el PCH 01 y el "ASPEGIC" ^R,
20 utilizando 7 dosis comprendidas entre 560 mg/kg y 1000 mg/kg con un total de 334 animales. La interpretación estadística por transformación total da, para límites de confianza de 95%, las DL 50 siguientes:

-PCH 01 : entre 636 y 707 mg/kg

25 -ASPEGIC ^R : entre 603 y 670 mg/kg.



La interpretación estadística por transformación angular da, para los mismos límites:

-PCH 01 : DL 50 comprendida entre 643 y 705 mg/kg

-ASPEGIC^R : DL 50 comprendida entre 604 y 668 mg/kg

5 La dosis letal 50 por vía intraperitoneal ha sido determinada a continuación utilizando 5 dosis de 700 a 1440 mg/kg, y con un total de 242 animales. Según el modo de interpretación estadística, se encuentra :

10 -para PCH 01 DL 50-IP-95% : 906 a 1062 mg/kg o 917 a 1054 mg/kg

-para el ASPEGIC^R DL50-IP-95%: 934 a 1085 mg/kg o 913 a 1060 mg/kg.

15 Cualquiera que sea la vía de administración los síntomas observados antes de la muerte han sido convulsiones, atoniamiento y el fenómeno de STRAUB. El plazo de observación de la mortalidad global ha sido de 48 horas.

En conclusión, estos ensayos demuestran, después de una nueva interpretación estadística, que no hay diferencia de toxicidad aguda entre el ASPEGIC^R y el PCH 01.

20 EJEMPLO III

Estudio de la actividad analgésica

a) prueba de torsión con la parabenzocquinona

Los 144 ratones utilizados eran del mismo tipo que los que habían servido para los ensayos de toxicidad aguda.

25 En un primer tiempo se ha comparado la potencia re-



lativa de la morfina y del PCH Ol. El método escogido ha sido, con algunas variantes, el de HENDERSHOT y FORSAITH (J. Pharmacol. Exp. Therap; 1959, 125, 237-240).

En el tiempo 0 los ratones reciben por
5 via intravenosa 0,4 ml por 20 g de una solución de PCH Ol o de morfina, o de solución isotónica de cloruro de sodio.

A los 10 minutos se inyectan a los mismos ratones por via intraperitoneal 0,2 ml de una solución hidroalcohólica de fenil-2-benzoquinona-1,4, al 0,05%.

10 Finalmente, entre 15 y 20 minutos se observa para cada ratón, el número de torsiones con estiramiento de las dos patas posteriores.

Los resultados obtenidos con 4 dosis de morfina (de 0,10 a 0,49 mg/kg) y 4 dosis de PCH Ol (de 10 a
15 49 mg/kg) muestran que la morfina es 130 veces más activa en este ensayo que el PCH Ol.

La dosis protectora 50 (DP 50), es decir, la dosis que disminuye la respuesta de los animales testigos en 50% por término medio es de 0,28 mg/kg para la morfina, y
20 de 34 mg/kg para el PCH Ol, administrados por via intravenosa, mientras que la DP 50 de la aspirina administrada per os 60 minutos antes de la inyección de fenilbenzoquinona, es de 46 mg/kg (esta última DP 50 ha sido determinada sobre 60 animales).

25 Igualmente se han comparado las actividades



mientras que la morfina es activa a una dosis eficaz 50 (DE 50) de 7 mg/kg.

c) Prueba de estimulación eléctrica de la pulpa dental del conejo.

5 La técnica utilizada ha sido la de LAFFARGUE (Ann. Pharm. Fr. 1963, 21, 47-53); Han sido empleados dieciseis conejos de vivero, machos, con un peso medio de 2,8 kg.

La prueba consiste en medir cada 5 minutos, durante 105 minutos después de la administración del analgésico, el aumento del umbral de respuesta del conejo a la estimulación eléctrica de su pulpa dental, definiéndose la respuesta como la acción de masticar, de lamerse y el temblor de las mandíbulas.

Esta prueba permite estudiar la cinética de acción del analgésico utilizado.

La dosis empleada ha sido, después de investigaciones preliminares, de 250 mg/kg, inyectada en la vena marginal de la oreja. Se ha encontrado, por consiguiente, que a esta dosis el PCH 01 y el ASPEGIC^R tienen la misma actividad en esta prueba y que el efecto máximo se sitúa entre 15 y 20 minutos después de la inyección, pero es preciso hacer notar que las dosis necesarias son muy elevadas con respecto a las preconizadas en terapéutica.

EJEMPLO IV

25 Estudio de la actividad ulcerígena en la rata



Este estudio ha sido efectuado sobre 84 ratas hembra de raza CHARLES RIVER de peso comprendido entre 200 y 220 gramos.

La técnica empleada fue la de LWOFF (J. Pharmacol. Paris, 1971, 2, 81-83), que examina los estómagos extraídos - para un primer lote, 6 horas después de la administración del producto.

- para un segundo lote, después de 4 días de tratamiento.

Se anotan entonces, después de disección, el número de puntos y de surcos hemorrágicos en la zona glandular. Las clasificaciones se efectúan de 0 a 3.

La dosis ulcerígena 20% determinada para el PCH 01 administrado por vía intraperitoneal es de 215 mg/kg; para la fenilbutazona administrada por la misma vía, esta dosis es de 130 mg/kg.

El PCH 01 da ulceraciones a dosis muy superiores a las dosis activas y el riesgo de obtener ulceraciones a las dosis terapéuticas es, por consiguiente, muy pequeño. En efecto, una dosis de 100 mg/kg administrada 4 días seguidos no provoca ulceración.

EJEMPLO V

Estudio de la actividad antipirética en el cone-

jo.

El estudio de la actividad antipirética del PCH



Ol administrado por via intravenosa en comparación con el ácido acetilsalicílico per os, ha sido realizado sobre 40 cone-
jos hembra de peso comprendido entre 3,2 y 4 kg, con condi-
ciones y con material que responden a las normas de la Farma-
5 copea Francesa para la investigación de sustancias pirógenas.

La hipertermia fue provocada por inyección en la vena marginal de la oreja, de una dilución de vacuna anti-
tigonocócica. Las curvas obtenidas en los animales testigo pre-
sentaban dos máximos hacia 1h 30 min. y 3 horas después de la
10 inyección. Se ha puesto de manifiesto que el ácido acetilsali-
cílico, administrado per os a la dosis de 200 mg/kg, tenía una
acción por lo menos sobre el primer máximo de hipertermia,
mientras que el PCH Ol presentaba esta actividad después de la
dosis de 100 mg/kg administrada por via intravenosa.

15 EJEMPLO VI - Experimentación clínica

Numerosos enfermos han sido tratados por PCH Ol. Estos enfermos han sido escogidos en función de su ne-
cesidad aguda de antiálgico. Las afecciones reumatológicas que
sufrían eran, por ejemplo : ciáticas hiperálgicas, dolores me-
20 tastáticos óseos, poliartritis reumatoide en crecimiento. Las
dosis de inyección eran de 0,5 g o de 1 g de ácido acetilsali-
cílico administradas por via intravenosa o por via intramuscu-
lar. La tolerancia ha sido siempre perfecta cualesquiera que
sean la via de administración y la dosis por inyección.

25 En ciertos casos, el PCH Ol ha sido susti-



de 9 a 12 h y de 12 a 24 horas.

En una segunda experiencia se procedió en las mismas condiciones, pero las dosis administradas por via oral o por via intravenosa eran de 1 g de ácido acetil-salicílico.

El ion salicílico ha sido valorado en las muestras de suero y orina midiendo la intensidad de la coloración violeta obtenida en presencia de sales férricas con ayuda del reactivo de TRINDER (Biochem.J. 1954, 57, 301-303).

Nitrato férrico, $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$	40 g
Cloruro mercúrico, $HgCl_2$	40 g
Acido clorhídrico, HCl, N	120 ml
Agua destilada c.s.p.	1000 ml

A 1 ml de suero u orina, convenientemente diluido, se añaden 5 ml de este reactivo. Después de agitar y centrifugar, se mide la densidad óptica de los líquidos que sobrenadan a 546 nm con ayuda de un espectrofotómetro EPPENDORF.

Estas experiencias han puesto de manifiesto que 2 horas después de la administración de 0,500 g de ácido acetilsalicílico, la cifra era la misma cualquiera que fuese la via de administración.

La eliminación urinaria después de la administración intravenosa es ligeramente inferior a la observada después de la administración por via oral.



El acetilsalicilato de arginina según la invención presenta propiedades terapéuticas parecidas a las de las sales del ácido acetilsalicílico ya utilizadas como medicamentos.

De una forma general, el nuevo medicamento se administra en forma inyectable por vía intravenosa o intramuscular. La dosis de producto activo a utilizar por inyección es de 0,5 g o de 1 g, expresada en ácido acetilsalicílico. Los tratamientos habituales para el hombre llevan consigo la administración de 0,5 g a 2 g de producto por día. Desde el punto de vista de la administración, basta añadir a la cantidad deseada de producto liofilizado, agua destilada en cantidad correspondiente, para obtener la solución inyectable.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 21 de Marzo de 1.973, bajo el número de 73 10.192, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

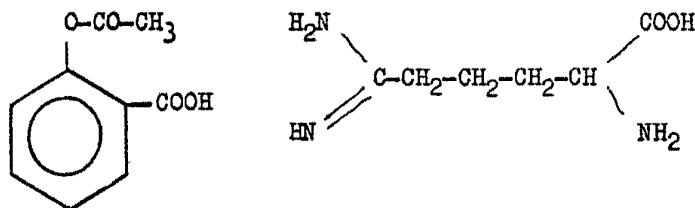
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-



sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-
vención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en
las reivindicaciones siguientes:

1º.- Un procedimiento para la obtención
5 del acetilsalicilato de arginina de fórmula



caracterizado porque consiste en : (a) poner la arginina en so-
lución en agua y añadir a esta solución el ácido acetilsalicí-
lico, siendo la proporción entre la arginina y el ácido sensi-
blemente igual a 1:1, (b) liofilizar la solución obtenida.

2º.- Un procedimiento según la reivindi-
cación 1º, caracterizado porque la solución acuosa sometida
a la liofilización contiene un exceso de 1 a 2% de los reac-
tivos (arginina y ácido acetilsalicílico) con relación a las
cantidades estequiométricas.



3º.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1ª ó 2ª, caracterizado porque el ciclo de liofilización compren-
de una congelación a una temperatura comprendida entre -60º y
-70ºC, seguida de una desecación bajo un vacío de 0,7 a 1 x
5 10⁻² mm de Hg, aproximadamente.

4º.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª,
caracterizado porque la duración total de la liofilización es
de 24 a 72 horas, pudiendo durar la congelación de 1 a 4 horas.

5º.- Un procedimiento según las reivindicaciones
10 3ª y 4ª, caracterizado porque el tiempo que separa la puesta
en disolución del ácido acetilsalicílico y la congelación, se
reduce al mínimo y no sobrepasa, en general, de dos horas apro-
ximadamente.

6º.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ACETILSALI-
15 CILATO DE ARGININA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, y para los fines que se han especificado.

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

11 JUL 1973

20

Madrid,

P.A.

Fernando de Sainza
Por Poder

24.6.73
FC

- 23 -