


A1 419464 760316 C07C 5/4
AH/rz PS.24081/SD. 23 

419464

C07C/AGIK, A23B

419464

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

a favor de METABIO, entidad francesa, domiciliada en MEU-
DON-LA-FORET (Francia), 19-21, Avenue Morane-Saulnier, por
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NUEVA SAL DEL ACIDO
ACETIL-SALICILICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo pro-
cedimiento de preparación de una sal del ácido acetil-sa-
licílico.

5. Es conocida la importancia del ácido acetil-sali-
cílico, que se utiliza, por una parte, como agente terapéu-
tico y, por otra, como agente conservador en las industrias
alimenticias (conservas de jamón y de caldo de carne y le-
gumbres) o florales.

10. En estas diversas aplicaciones, el ácido acetil-
-salicílico, si su eficacia no puede negarse, no es menos

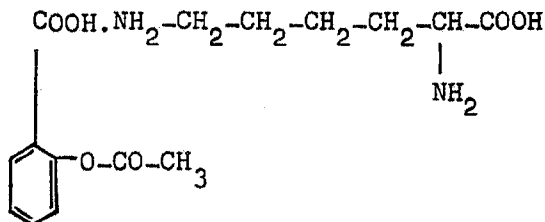
419464⁻²⁻



5. cierto que presenta algunos inconvenientes derivados del hecho de su insolubilidad y de su acidez. Así por ejemplo, su insolubilidad limita su empleo, al mismo tiempo que disminuye sus posibilidades de acción, haciendo dificultosas su administración o su mezcla. Su acidez puede ocasionar intolerancias gástricas en las personas que absorben este compuesto, llegando incluso a ulceraciones de la mucosa gástrica.

10. Las sales conocidas del ácido acetil-salicílico, a saber las sales de metales alcalinos, si son solubles y no ácidas, aportan con ellos los metales alcalinos que resultan a menudo contraindicados.

15. La invención se propone solventar estos inconvenientes con la preparación de una nueva sal del ácido acetil-salicílico, a saber: el mono-acetil-salicilato de lisina de fórmula:



20. Las características físico-químicas de este compuesto que resulta de la combinación de una molécula de ácido acetil-salicílico y de una molécula de lisina son las siguientes:

- Peso molecular: 326
- Riqueza en nitrógeno (método de Kjeldahl) : 8,58%
- Punto de fusión en el bloque Maquenne: 154-156°C.



-30

419464

Se presenta bajo forma de cristales blancos solubles en el agua, parcialmente solubles en el etanol a 50°, muy poco solubles en el etanol a 95°, insolubles en el metanol, la acetona y el éter.

5. La solubilidad en el agua de este compuesto, unida a su ausencia de acidez, (sus soluciones acuosas tienen un pH de 5,5), aseguran su superioridad con relación al ácido acetil-salicílico. Presenta además la ventaja con relación a las sales conocidas del ácido acetil-salicílico, de asociar al ácido activo una base perteneciente al metabolismo vital: la lisina, en lugar de un catión metálico frecuentemente no tolerado. Es pues mucho más fácilmente asimilada.

10. La invención tiene por tanto por objeto un procedimiento de preparación del mono-acetil-salicilato de lisina. Este procedimiento se caracteriza por el hecho de que consiste en hacer reaccionar el ácido acetil-salicílico con la lisina o el carbonato de lisina a una temperatura inferior a 70°C, y, preferentemente, inferior a 0°C.

15. Se ha comprobado, en efecto, que si la reacción se efectuaba por encima de 70°C, no se obtenía el producto deseado como consecuencia de la influencia del grupo acetilo. Por contra, el rendimiento en producto buscado es tanto mejor cuanto más baja es la temperatura y, por esta razón, es preferible trabajar por debajo de los 0°C.

20. Los reactivos pueden estar presentes en proporciones estequiométricas.

25. La reacción se realiza ventajosamente en el seno de un medio hidroalcohólico, siendo el alcohol utilizado un



L 19464

alcohol alifático, tal como el alcohol metílico, el alcohol etílico, el alcohol propílico, el alcohol isopropílico o el alcohol butílico. Conviene utilizar una cantidad de alcohol suficiente para disolver el ácido acetil-salicílico a la temperatura de reacción prevista.

5.

Según una variante, cuando se utiliza para la reacción el carbonato de lisina, puede trabajarse en medio acuoso y añadir a continuación el alcohol en medio reaccional.

10.

En todos los casos puede añadirse a la mezcla reaccional unos iones acéticos en forma, por ejemplo, de una sal de ácido acético, tal como el acetato de amonio, para oponerse por acción de masa a la influencia del grupo acetilo del ácido acetil-salicílico.

15.

Después de la reacción, la mezcla reaccional puede ser sembrada con algunos cristales provenientes de operaciones precedentes.

Al cabo de algunos instantes, la mezcla inicial homogénea se enturbia, y se originan cristales. La mezcla se enfría entonces a fin de favorecer la cristalización.

20.

La masa es escurrida y lavada. El mono-acetil-salicilato de lisina obtenido es desecado.

Los ejemplos que siguen, ilustran la invención sin carácter limitativo alguno.

25.

EJEMPLO 1.

75 g de ácido acetil-salicílico se disuelven, a temperatura ordinaria, en 1.200 cm³ de alcohol etílico a 95°. Se enfrían a una temperatura comprendida entre -8° y

419464



-20°C durante 24 horas.

En este momento, 58,68 g de lisina no salificada, en solución acuosa al 30%, se añaden poco a poco y bajo agitación.

5. Algunos cristales provenientes de operaciones precedentes son añadidos a dicha mezcla.

Al cabo de algunos instantes, la solución inicialmente límpida se enturbia, desarrollándose finos cristales.

10. El conjunto se deja durante 24 horas en una cámara fría, a una temperatura inferior a 0°.

Al cabo de este tiempo, la masa es escurrida, lavada con alcohol etílico a 95°, y luego desecada a la temperatura del laboratorio al vacío.

15. De esta forma se obtiene 125 g de mono-acetil-salicilato de lisina que responden a las características precitadas.

EJEMPLO 2.

20. 75 g de ácido acetil-salicílico, y 30 g de acetato de amonio cristalizado, se disuelven, a temperatura ordinaria, en 1.200 cm³ de alcohol etílico a 95°. Se enfrían a una temperatura comprendida entre -8° y -20°C durante 24 horas.

25. En este momento, 58,68 g de lisina no salificada, en solución acuosa al 30%, se añaden lentamente y bajo agitación.

Algunos cristales provenientes de operaciones precedentes son adicionados a dicha mezcla.

Al cabo de algunos instantes, la solución inicial-



419464

419464

-3

mente límpida se enturbia, desarrollándose finos cristales.

El conjunto se deja 24 horas en una cámara fría, a una temperatura inferior a los 0°.

5. Al cabo de este tiempo, la masa es escurrida, lavada con alcohol etílico a 95°, y luego desecada a la temperatura del laboratorio, en el vacío.

De esta forma se obtiene alrededor de 125 g de mono-acetil-salicilato de lisina.

EJEMPLO 3.

10. 75 g de ácido acetil-salicílico se disuelven a la temperatura ordinaria en 1.200 cm³ de alcohol etílico a 95°. Se enfrían a una temperatura comprendida entre -8° y -20°C durante 24 horas,

15. Por otra parte, 58,68 g de lisina no solidificada, en solución acuosa al 30%, son saturados al máximo por un exceso de gas carbónico de forma que se obtenga el carbonato de lisina.

20. Esta solución es añadida lentamente a la primera. Se produce un desprendimiento de gas carbónico. La solución inicialmente límpida se enturbia lentamente por producción de cristales. Esta cristalización se acelera mediante la adición de algunos cristales provenientes de operaciones precedentes.

25. El conjunto se deja 24 horas en una cámara fría, a una temperatura inferior a 0°.

Al cabo de este tiempo, la masa es escurrida, lavada con alcohol etílico a 95° y luego desecada a la temperatura del laboratorio, al vacío.



419464

-30

Se obtienen así alrededor de 125 g de mono-acetil-salicilato de lisina.

EJEMPLO 4.

5. 58,68 g de lisina son tratados en solución acuosa al 30% por un exceso de gas carbónico al máximo. A esta solución a 0°C se añaden lentamente 75 g de ácido acetyl-salicílico que reaccionan con desprendimiento de gas carbónico. Cuando ha terminado esta reacción, se añaden al conjunto 1.100 cm³ de alcohol etílico a 95°. El resto del tratamiento se realiza como en los ejemplos precedentes.
- 10.

Como se comprende, la invención no se limita a los ejemplos de puesta en práctica descritos que no han sido establecidos más que a simple título de ejemplo.

- . -

N O T A

15. Se reivindica como objeto de la presente patente de introducción:

1. Procedimiento de preparación de una nueva sal del ácido acetyl-salicílico, caracterizado por el hecho de que consiste en hacer reaccionar el ácido acetyl-salicílico con la lisina o el carbonato de lisina a una temperatura inferior a 70°C, y, preferentemente, inferior a los 0°C.

20.

2. Procedimiento de preparación de una nueva sal del ácido acetyl-salicílico, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza en

419464



un medio hidroalcohólico.

5. 3. Procedimiento de preparación de una nueva sal del ácido acetil-salicílico, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, según una variante, cuando se utiliza el carbonato de lisina, la reacción se efectúa en medio acuoso y es añadido a continuación alcohol al medio reaccional.

10. 4. Procedimiento de preparación de una nueva sal del ácido acetil-salicílico, según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en presencia de iones acéticos bajo forma, por ejemplo, de una sal de ácido acético, tal como el acetato de amonio.

15. 5. Procedimiento de preparación de una nueva sal del ácido acetil-salicílico.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 3 de octubre de 1.973

METABIO

p.a.