



P.- 55.814

419913

AHR Case
255-CIP

F.E. 17-3-76

Int. Cl. C07D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de A. H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED

entidad norteamericana

establecida en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia
23220, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN
COPRECIPITADO"

(Clase Internacional A61k)

419913



COPRECIPITADOS DE ACIDO ACETILSALICILICO-TE

PROPIETARIA: A. H. Robins Company, Inc., de nacionalidad norteamericana, con domicilio en 1407 Cummings Drive, Richmond, Virginia, E.U.A.

Compendio de la Descripción

Se describe un coprecipitado novedoso de ácido acetilsalicílico y té. El coprecipitado se prepara mediante acidificación de una solución de ácido acetilsalicílico y té. La evaluación farmacológica in vivo del coprecipitado muestra que la actividad terapéutica del ácido acetilsalicílico ha sido retenida, y los efectos laterales comunmente asociados con el ácido acetilsalicílico, tales como la irritación de la mucosa gástrica, el sangrado y la ulceración se han reducido notablemente.

La presente solicitud es una continuación en parte de la solicitud copendiente serie No. 300.796, presenta-

419913



da el 25 de Octubre de 1972.

La presente invención se refiere a composiciones antiinflamatorias, y se relaciona más particularmente con ciertos coprecipitados de ácido acetilsalicílico y té, que retienen la actividad inflamatoria del ácido acetilsalicílico, y evitan la irritación gástrica, el sangrado y la ulceración; a composiciones terapéuticas que contienen dichos coprecipitados como métodos activos, y a métodos para la preparación de dichos coprecipitados.

Desde hace mucho se sabe que el ácido acetilsalicílico administrado oralmente frecuentemente causa irritación gástrica y, en ciertos casos sangrado y ulceración en animales de sangre caliente. Las partículas no dispersas del ácido acetilsalicílico se pueden alojar en los pliegues del tejido estomacal, o pueden adherirse a la superficie del tejido o puede haber líquidos insuficientes para suspender el ácido acetilsalicílico. Estas condiciones pueden llevar rápidamente a lesiones gástricas y sangrado. El ácido acetilsalicílico puede ser particularmente dañino en ciertos individuos que requieren de grandes dosis y tratamientos durante períodos prolongados. Se ha hecho intentos para reducir la irritación gástrica, combinando el ácido acetilsalicílico con aluminio y auxiliares de magnesio, o mediante otros materiales tamponadores, y la eficacia de dichas combinaciones no se ha determinado plenamente, todavía sien-

419913



do objeto de debate médico. Se ha reportado irritación gástrica reducido usando ácido acetilsalicílico-caseinato por Feinblatt, T. M. y Ferguson, E.A., "Aspirin-Caseinato in Patients with Gastric Sensitivity to Plain Aspirin",
5 New York State Journal of Medicine, Vol. 63 (19), Oct. 1, 1963, páginas 2805-2807-

Los coprecipitados de lignosulfonato y compuestos anti-inflamatorios, que han mostrado poseer un grado elevado de actividad anti-inflamatoria, y que evitan la irritación gástrica, son objeto de la solicitud copendiente Serie No. 271.986, presentado el 14 de Julio de 1972, que es una continuación en parte de la solicitud copendiente Serie No. 89.9999 presentada el 16 de Noviembre de 1970, ahora abandonada.

15 Los coprecipitados de ácido tánico y compuestos anti-inflamatorios, que han mostrado poseer un grado elevado de actividad anti-inflamatoria, y que evitan la irritación gástrica, son objeto de la solicitud de patente copendiente serie No. 345.802, presentada el 3 de Marzo de 1973
20 que es una continuación en parte de la solicitud copendiente serie No. 189.040, ahora abandonada.

En general, los taninos de ocurrencia natural han sido clasificados en dos grupos. (a) taninos hidrolizables que son ésteres de azúcar, usualmente glucosa con uno o más
25 ácidos trihidroxibencen carboxílicos y (b) derivados de fla-



419913

5 vanoles, denominados taninos condensados. (The Merck Index, Sth Ed. página 1012, publ. by Merck & Co., Inc., Rahway, N. J.). Es al primer grupo mencionado (a) al que pertenece el ácido tánico, y es al segundo grupo mencionado (b), al que pertenece la presente invención, es decir, los taninos no hidrolizables a base de flavanol, y los taninos oxidados del té.

10 La presente invención se basa en el descubrimien- to de que se puede preparar fácilmente coprecipitados a partir de infusiones de té o soluciones instantáneas de té o ácido acetilsalicílico; que la actividad terapéutica de la mitad ácido acetilsalicílico del coprecipitado, cuando se administra oralmente a animales de sangre caliente, es re- tenida; y que los coprecipitados son especialmente efecti- vos para evitar la irritación gástrica, la ulceración y el sangrado de la mucosa gástrica frecuentemente ocurrentes por administración oral de ácido acetilsalicílico solo.

15 El término "te" como se usa aquí se refiere a la porción soluble de la planta de té, dicha porción conteniendo los taninos a base de flavanol y los productos usualmente resultantes de la curación de dicha planta, y la prepara- ción de extractos solubles sacados por aspersion.

20 Entre las plantas de té que pueden proporcionar una fuente de taninos condensados, que formen un copreci- pitado con el ácido acetilsalicílico, están las plantas de

419913



la especie *Camelia sinensis* y *Camelia assamica* y diversas integrados entre la *sinensis* y la *assamica*.

5 Mediante el término "constituyentes del té" se pretende significar la suma de materiales en el coprecipitado que tienen derivación de las hojas y el tallo de la planta del té, y en su fermentación. Los constituyentes del té constan primariamente de taninos del té.

10 Cuando, después de la preparación de una infusión caliente a partir de las hojas y del tallo de la planta del té que contienen taninos a base de flavanol, que es adecuada para preparar una poción ingerible, se enfría la infusión usualmente se forma un precipitado que generalmente se denomina crema, bien conocida en el arte como "crema de té".

15 La "crema de té" es principalmente un complejo entre cafeína y ciertos materiales de tanino tales como té flavinos y té rubiginos, que son los productos de la oxidación enzimática que ocurre dentro de la curación de las hojas y los tallos del té. Los tefluvinos y los terubiginos forman una parte principal de los materiales totales de tanino que son

20 adecuados para preparar los coprecipitados con el ácido acetilsalicílico de esta invención. Los taninos en la crema del te, junto con algunos taninos que quedan en la infusión original, se conocen como "taninos de te". Además, se ha descubierto que a fin de incorporar estos materiales taninos

25 en el coprecipitado, es necesario que estén en forma solu-

419913



ble, tal como se conoce en el arte como crema de te solubili-
lizada, y que pueden producirse tratando la crema de te con
oxígeno, ozono, o peróxido de hidrógeno, por ejemplo, me-
diante el método de la patente americana No. 3.151.985, que
5 describe un proceso para la preparación de taninos de te
para uso de tes instantáneos.

Se puede usar diversos tes instantáneos en la
práctica de la presente invención, los tes actualmente pre-
feridos siendo los preparados por extracto de las hojas del
10 te negro (*Camelis sinesis*), con agua caliente, enfriando
para precipitar la crema de te, filtrando la crema de te
y solubilizándola mediante oxidación del tanino de te con-
tenido y añadiéndolo nuevamente al filtrado, concentrando
el filtrado y secando.

15 Los tes negros adecuados para obtener las infusio-
nes y los tes instantáneos usados en la preparación de los
coprecipitados de esta invención, son los obtenidos median-
te proceso de fermentación naturales, o pueden obtenerse
como se enseña en la patente americana 3.484.246.

20 Los coprecipitados novedosos de la presente inven-
ción son preparados utilizados taninos de te derivados de
la planta del te. Así pues, los coprecipitados pueden pre-
pararse a partir de: (a) soluciones de ácido acetilsalicí-
lico y te instantáneo; (b) soluciones de ácido acetilsali-
25 cílico y crema de te solubilizada; (c) soluciones de ácido

419913



5 acetilsalicílico y te lácteo (el te lácteo es un te al partir del cual se ha eliminado la crema de te insoluble), (d) soluciones de ácido acetilsalicílico y te instantáneo decafeinado, y (e) soluciones de ácido acetilsalicílico e infusiones de te. Aunque los coprecipitados anteriores pueden prepararse fácilmente y usarse en la práctica de la presente invención, los coprecipitados preferidos son los que se hacen a partir de te instantáneo y te instantáneo decafeinado, los cuales contienen tanto los taninos del te como el tanino oxidado. La mitad de te de los coprecipitados novedosos consta casi exclusivamente de taninos del te. Los coprecipitados contienen de alrededor de 10 a alrededor de 16 por ciento del te usado en la preparación de los coprecipitados. De tal manera, en los coprecipitados novedosos de la presente invención, hay de alrededor de 30 por ciento a alrededor de 50 por ciento de taninos de te disponible, especialmente presentes en la solución de te usada para preparar los coprecipitados.

10
15
20 Los coprecipitados contienen pequeñas cantidades de cafeína, cuando se usan tes que contienen cafeína; pero la cafeína no es necesaria para el fenómeno observado con el coprecipitado de la presente invención, en la protección contra la ulceración y el sangrado provocado por el ácido acetilsalicílico, como se muestra en los ejemplos 7 y 8 donde los coprecipitados están libres de cafeína.

419913



Los coprecipitados novedosos de ácido acetilsalicílico de te de la presente invención no son simples mezclas de aspirina y te, como se muestra fácilmente por la insolubilidad en agua de los coprecipitados. Después de lavados repetidos con agua del coprecipitado de ácido acetilsalicílico-te, el coprecipitado seco tiene el mismo análisis dentro de error experimental. El lavado de mezclas simples de ácido acetilsalicílico y te da por resultado la solución de la porción te de la mezcla, dejando la porción ácido acetilsalicílico como residuo. El análisis muestra que el residuo es ácido acetilsalicílico, con una cantidad muy pequeña de ácido salicílico presente. El residuo ácido acetilsalicílico es equivalente dentro del error experimental, a la cantidad usada para preparar la mezcla de ácido acetilsalicílico-te. La sustancia de lo anterior se ejemplifica de la siguiente manera:

	Análisis antes del lavado con agua		Análisis después del lavado con agua	
	Muestra 250-015	Mezcla	Muestra 250-015	Mezcla
Acido acetilsalicílico	92,30	92,30	93,90	98,30
Acido salicílico	0,30	0,00	0,30	0,20
Constituyente de te	5,70	7,70	5,40	0,00
Agua	1,70	0,00	0,40	0,40

419913

31 12 1975



	<u>Muestra</u> <u>250-021</u>	<u>Mezcla</u>	<u>Muestra</u> <u>250-021</u>	<u>Mezcla</u>
	Acido acetilsalicílico 94,90	94,70	93,70	100,00
	Acido salicílico 0,20	0,00	0,20	0,10
	Constituyente de te 4,20	5,30	5,30	0,00
5	Agua 0,70	0,00	0,80	0,60

Análisis del constituyente de te calculado por diferencia.

10 Las muestras 250-015 y 250-021 (Ejemplos 11 y 12), lavadas con 10 volúmenes de agua por un volumen de mezcla. Las mezclas lavadas con una razón 5:1 en peso de agua a muestra.

15 La porción te fue separada de los coprecipitados de otras muestras de los Ejemplos 11 y 12, extrayendo el ácido acetilsalicílico con cloroformo. La porción te así aislada, cuando se usa en una mezcla mecánica simple con ácido acetilsalicílico, en una prueba de lixiviación, fue lixiviada fácilmente del ácido acetilsalicílico con agua, como en la prueba anterior. Esta porción te forma un precipitado insoluble cuando se muestra con una solución de
20 gelatina y se formó un color verde cuando se trató con 100 veces su peso de solución al 1% de nitrato férrico.

25 Los coprecipitados novedosos de ácido acetilsalicílico-te pueden contener de 2 a 15 por ciento del te y 85 a 98% de ácido acetilsalicílico. Los coprecipitados prefe-

419913

31 1975



ridos contienen de 4 a 10 por ciento de constituyentes del te y de 90 a 96 por ciento de ácido acetilsalicílico. Los porcentajes son en peso.

5 Por tanto, es un objeto primario de la presente invención proporcionar coprecipitados novedosos de ácido acetilsalicílico y te. Otro objeto es proporcionar coprecipitados novedosos de ácido acetilsalicílico y te, útiles para el alivio de enfermedades causadas por tejidos inflamados. Otro objeto más es proporcionar coprecipitados novedosos de
10 ácido acetilsalicílico y te, útiles para el alivio de males-tares causados por tejidos inflamados, y que tienen efectos laterales mínimos. Otro objeto más es proporcionar métodos mediante los cuales se puede preparar coprecipitados de ácido acetilsalicílico y te, útiles en el tratamiento de
15 tejidos inflamados. Otros objetos serán fácilmente evidentes para quien sea experto en el arte, y otros objetos más se harán aparentes en lo que sigue.

Los objetos anteriores y otros más son obtenidos mediante la provisión de coprecipitados novedosos de ácido
20 acetilsalicílico y te. Los coprecipitados son de interés particular ya que retienen la actividad terapéutica valiosa de la aspirina y tienen efectos laterales mínimos.

Los coprecipitados novedosos de ácido acetilsalicílico-te de la presente invención pueden ser preparados
25 acidificando una solución acuosa de una sal de ácido acetyl-

419913

31



salicílico-te de la presente invención pueden ser prepara-
dos acidificando una solución acuosa de una sal de ácido
acetilsalicílico (aspirina) y te bajo condiciones contro-
ladas. Las soluciones acuosas de sal del ácido acetilsali-
5 cílico (v. gr., acetilsalicilato de sodio), son preparados
disolviendo ácido acetilsalicílico en contacto con una so-
lución básica. Ilustrativas de las bases que pueden ser
usadas para formar las bases son los hidróxidos y carbona-
tos de metil alcalino, los hidróxidos y carbonato de calcio
10 y de amonio, el citrato de sodio y el acetato de sodio. Se
usa preferentemente el carbonato de sodio. Los ácidos que
pueden ser usados incluyen ácidos fuertes, tales como ácido
clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos dé-
biles tales como ácido acético glacial, ácido acuoso, áci-
15 do cítrico y láctico. El ácido acético glacial es el pre-
ferido. El proceso puede ser efectuado a una temperatura de
-2°C, a alrededor de 24°C.; la temperatura preferida es de
alrededor de 0 a alrededor de 10°C.

Se da a continuación procedimiento general para
20 la preparación de los coprecipitados novedosos de la presen-
te invención.

Se prepara una solución básica acuosa disolviendo
carbonato dimetil alcalino en agua. Se añade ácido acetil-
salicílico aproximadamente en una cantidad estequiométrica,
25 a la solución enfriada (2-12°C.) con agitación hasta la



419913

disolución completa. El pH de la solución es menor de 7, pero puede estar en el lado básico, si se añade base en exceso. El dióxido de carbono formado se elimina sustancialmente durante la disolución. Se añade te instantáneo sólido o una solución de te. Se puede añadir un agente antiespumante para reducir la espumación. Un agente antiespumante adecuado es el antiespumante FG-10 de Dow Corning, un desespumante en emulsión de calidad alimenticia, que tiene como un ingrediente primario activo dimetilpolisiloxano. A la solución agitada, fría (2-12°C) se añade una alicuota de la cantidad total de ácido, de preferencia ácido acético glaciel, y se continúa la agitación de la adición de más ácido. El pH de la solución durante este período de espera es de alrededor de 3,7 a 4,2. El resto del ácido se añade gradualmente, el pH de la mezcla de reacción durante esta adición gradual siendo de alrededor de 3,5 a 4,2. La apariencia macrocristalina del coprecipitado es generalmente esférica y tiende a ser un cristal del tipo de roseta en comparación con los cristales angulares agudos de la aspirina. Después de que se ha formado el coprecipitado, se deja sedimentar, se decanta el líquido sobrenadante y el coprecipitado se recoge por filtración. Se lava el coprecipitado para eliminar el licor de reacción. Se puede usar satisfactoriamente lavados con agua, con tampón de glicina (pH 2,6) o ácido, que tengan un pH de alrededor de 3. Cualquier lavado acuoso que no provoque la precipita-

419913



ción del ácido acetilsalicílico solubilizado residual, ni contamina el producto, puede ser usado. El coprecipitado es secado por aire a un peso constante.

5 En un procedimiento preferido, se prepara una solución fría (0-10°C), añadiendo carbonato de sodio y ácido acetilsalicílico a agua destilada, con agitación, hasta que se ha disuelto todos los sólidos. Luego se añade de instantáneo con agitación hasta que se disuelve el te (solución A). Se añade una porción de la solución A a agua
10 destilada fría (0-10°C), seguida por una alícuota de la cantidad de ácido acético glacial usada en el procedimiento. Después de agitar la mezcla inicial durante un período predeterminado, la solución A restante se añade en porciones iguales, añadiéndose una cantidad medida de ácido acético
15 glacial después de cada adición de la solución A. Las adiciones se efectúan a intervalos predeterminados. Después de la última adición, se deja sedimentar el coprecipitado, se decanta el sobrenadante, se forma una suspensión acuosa del coprecipitado con una solución tampón de glicina
20 y luego se recoge por filtración.

La solución tampón de glicina (2,6 pH) usada para lavar los coprecipitados, se prepara disolviendo 22,5 gr de glicina y 17,55 gms. de cloruro de sodio en 2980 ml de agua destilada. Se prepara una solución ácida disolviendo 8,2 ml de ácido clorhídrico concentrado en agua des-
25

31



419913

5 tilada y diluyendo la solución a 1,0 litro en un matraz volumétrico. Se prepara la solución tampón de glicina mezclando 70,2 ml de la solución de glicina salina y 2918 ml. de la solución ácida para dar 100,0 ml de solución tampón de glicina que tiene un pH de 2,6.

Sangrado, Ulceración y Erosión

10 Los coprecipitados preparados como se describió en los Ejemplos siguientes, fueron mezclados con almidón de maiz desintegradores al 10%, y se aplicó mezclas aláreas múltiples (2 a 3) de cinco centímetros cuadrados cada uno, de mucosa gástrica de gatos anestesiados bajo cubiertas individuales de observación de vidrio, y se dejó que permanecieran sin drenaje de fluido desde el área, durante un período 15 prescrito, usualmente hasta 60 minutos. También se aplicó controles usando ácido acetilsalicílico y almidón a un área igual de la mucosa gástrica del mismo gato, efectuándose las selecciones de los sitios al azar. El tejido en cada caso 20 fue examinado microscópica y macroscópicamente para el sangrado, la erosión y la ulceración usualmente después de períodos de 30 y 60 minutos de tiempo de residencia. Los resultados farmacológicos del sangrado se dan al final de cada ejemplo.

25 Los valores que se refieren al significado de los



419913

resultados (probabilidad "valor p") fueron determinados por las "pruebas T de estudiantes" por medio de un programa computarizado. Diversos factores que influyen en el error corriente (S.E.) una variante importante que figura fuertemente en las determinaciones del valor P son:

5

- 1.- El tamaño de la muestra (número de sitios de droga, que en este caso está relacionado con el número de gatos usados)
- 2.- La variación en la sensibilidad entre los gatos individuales, a la droga.
- 3.- La variación en la sensibilidad de áreas diferentes dentro del estómago de los gatos, a la droga.

10

De éstas, la número dos ha contribuido fuertemente a disminuir el nivel de significado (P = a mayor de 0,05 o menor del 95% del significado), en donde solamente unos cuantos gatos fueron usados. (Ejemplos 5, 7, 8, 9 y 13 después de 30 minutos), en cuyos casos se observó una reducción pronunciada en el número promedio de sitios de sangrado.

15

20

Evaluación de la Actividad Anti-inflamatoria

En una evaluación controlada de los efectos anti-inflamatorios del coprecipitado de ácido acetilsalicílico

419913



te del Ejemplo I, contra ácido acetilsalicílico, usando
dos grupos de 10 ratas cada una, se administró dosis orales
de 300 mg/kg de ácido acetilsalicílico contenido en la for-
ma de un coprecipitado de ácido acetilsalicílico-te, o áci-
do acetilsalicílico solo, a ratas hembras que pesan 125-150
5 gramos, por medio de un tubo estomacal, 30 minutos antes de
la inyección de carragenina (0,2 ml de una suspensión al
1,0%), en la superficie plantar de la pata derecha trasera
de cada animal. Se inyectó volúmenes iguales de solución
10 salina en la pata izquierda. Tres horas y media después
de la administración de la droga, se sacrificó las ratas,
se quitaron las patas traseras y se pesaron. La reducción
en el edema fue determinada comparando los pesos de las pa-
tas de control y los animales tratados. A las dosis orales
15 de 300 mg/kg, el coprecipitado de ácido acetilsalicílico
te, en sus efectos anti-inflamatorios, produjo resultados
comparables al ácido acetilsalicílico; reduciendo el prime-
ro el edema del pie en un promedio de 44,9% en 10 ratas, y
la aspirina reduciendo el edema del pie en un promedio de
20 40,2% en diez ratas.

Estudios de Nivel Sanguíneo

Ratas hembras de la raza Charles River, que pe-
san 130 a 160 gramos, y mantenidas en ayunas durante 48
25 horas antes del estudio, fueron administradas oralmente

419913



5 con 300 mg/kg de un coprecipitado de ácido acetilsalicílico-te, o ácido acetilsalicílico, y colocadas en grupo de 5 animales cada una. A intervalos de 15, 30, 60, 120 y 240 minutos después de la dosificación, se sacrificó las ratas en una atmósfera de dióxido de carbono. Se extrajeron muestras de sangre a través de una punción en el corazón, por una abertura en la cavidad torácica. Una cantidad pequeña de una solución al 20 por ciento de oxalato de potasio, fue usada como coagulante. Se centrifugó las muestras sanguíneas (3,5-5,0 ml) durante 10 minutos a 18000 rpm. Se eliminó el plasma y se usó para análisis de salicilato de totales. El análisis mostró que en los niveles de plasma de ambos compuestos fueron muy similares en todo momento, valores que se elevaron hasta 600-625 microgramos de salicilato por ml de sangre, en ambos casos, después de 30 minutos, cuando permanecieron hasta por lo menos 240 minutos después de la dosificación.

15 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos mediante los cuales se preparan los coprecipitados novedosos de la presente invención. Debe entenderse que los ejemplos son meramente ilustrativos, y no considerarse como limitación.

25

Ejemplo 1

24-12-75



419913

	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
Valor P	< 0,025	< 0,001
5 % de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado.	65,7	60,6

Ejemplo 2

10 A 7 litros de agua destilada (10°C), se añadió sucesivamente, con agitación, 363,3 gramos de hidrato de carbonato de sodio y 1050,0 gramos de ácido acetilsalicílico.

Después que hubo ocurrido la disolución de todos los sólidos se añadió 262,6 gramos de te instantáneo. Se añadió a 8,0

15 litros de agua destilada agitada (10°C) 2,64 litros de la solución de ácido acetilsalicílico-te, y luego 200 ml de ácido acético glacial; la solución se agitó durante una hora. Luego se añadió 11 porciones de 340 ml cada una de solución de ácido acetilsalicílico-te, una porción de 320 ml

20 y 4 porciones de 300 ml. Después de cada adición de la solución de ácido acetilsalicílico-te, se añadió ácido acético glacial, efectuándose la primera adición de 20 ml, cada adición sucesiva de ácido siendo de 10 ml más que la adición previa. Ocurrió un período de 15 minutos entre cada adición.

25 Después del último período de 15 minutos, se dejó sedimentar

419913



5 el coprecipitado, se decantó el líquido sobrenadante, se lavó el coprecipitado con una solución tampón glicina, seguida por filtración, y se secó al aire. El material pesó 815 gramos. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 95,80% de ácido acetilsalicílico, 3,66% de constituyentes de te, 014% de ácido salicídicico y 8,40 por ciento de agua.

Farmacología

10

No. promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 7 gatos.

30 min.

60 min.

15	Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	3,52 \pm 1,07	14,88 \pm 4,2
	Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicídico 10 mg, 5 cm ²	0,67 \pm 0,26	2,39 \pm 0,88
20	Valor P	< 0,025	< 0,01
	% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado.	81	83,9

24-12-75

419913¹ 012-1975



Ejemplo 3

Se preparó una solución fría (10°C) de acetil-
salicilato de sodio, añadiendo 34,6 gramos de hidrato de
5 carbonato de sodio y 100 gramos de ácido acetilsalicílico
a 600 ml. de agua destilada, agitando hasta que todos los
sólidos se hubieron disueltos, y usando una cantidad adicio-
nal de 320 ml de agua destilada para deslavar las paredes
del recipiente. Luego se añadió 25 gramos de te instantáneo
10 con agitación, hasta que se disolvió el te. Se añadió a
750 ml de agua destilada fría (5°C) 250 ml de la solución
de ácido acetilsalicílico de te y 20 ml de ácido acético
glacial. Después de un período de una hora, se añadió la
solución restante de ácido acetilsalicílico-te en porciones
15 de 50 ml con el ácido acético glacial añadido después de
cada adición, la primera cantidad siendo de 4,0 ml, y aumen-
tando cada adición en 1,0 ml; un período de agitación de
10 minutos ocurrió entre cada adición. Se dejó sedimen-
tar el coprecipitado, el sobrenadante fue decantado, el
20 coprecipitado fue lavado con solución tampón de glicina y
recogido por filtración. Después de secar al aire, el pro-
ducto pesó 79,2 gramos. El análisis del coprecipitado
mostró que contenía 95,3% de ácido acetilsalicílico, 4,17%
de constituyentes te, 0,03% de ácido salicílico y 0,50%
25 de agua.

419913

31



Farmacología

		No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga + S.E. en 12 gatos	
		<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
5	Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	9,03 ± 2,36	26,26 ± 3,13
	Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicídico 10 mg 5 cm ²	2,06 ± 1,18	7,94 ± 1,97
10	Valor P	< 0,025	< 0,001
	% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado.	77,2	69,8

15

Ejemplo 3A

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 3, usando la misma cantidad y proporción de materiales, y se efectuaron mediciones cuidadosas del pH a 29C, usando un medidor de pH Beckman Zeromatic 553, Modelo No. 96.

20

pH de la solución de acetilsalicilato = te: 5,7
 pH durante la coprecipitación (adición de ácido acético glacial) = 4,2-4,39
 pH final = 4,19

25

419913

31



Ejemplo 4

Solución A

(Solución de Acetilsalicilato de Sodio-Te)

5

Se preparó una solución acuosa fría (10°C) de acetilsalicilato de sodio y te (Solución A), usando 895 ml de agua, añadiendo sucesivamente, con agitación 34,6 gramos de hidrato de carbonato de sodio, 100,0 gramos de ácido acetilsalicílico, 47,0 gramos de te instantáneo y 100 mg. de emulsión antiespumante FG-10 de Dow Corning. Se dejó que ocurriera la disolución completa de cada ingrediente, antes de añadir el siguiente.

10

Etapa de coprecipitación

15

Se efectuó la formación del coprecipitado a 2°C. Se añadió a 750 ml. de agua agitada, 250 ml de la solución A, 40 ml de ácido acético glacial y se agitó la mezcla durante 1,0 hora. El resto de la solución A fue añadido en 150 ml de porciones a intervalos de diez minutos. A la mitad entre cada adición, se añadió ácido acético glacial, efectuándose la primera adición 10 ml, y la cantidad de cada adición sucesiva aumentándose en 2,5 ml. La adición final del ácido acético glacial fue de 45 ml. Después de la última adición de ácido, se agitó la mezcla durante 15 minu-

20

25

419913

31



5 tos. Se dejó sedimentar el coprecipitado, se decantó el sobrenadante y se lavó el coprecipitado varias veces con agua mediante formación de suspensión acuosa y de decantación del agua de lavado. Después de recoger el producto en un filtro, se lavó dos veces con tampón glicina y luego se secó al aire bajo una cubierta. El producto pesó 79,1 gramos. El producto analizado contenía 89,9% de ácido acetilsalicílico, 9,4% de constituyente de te, 0,2% de ácido salicílico y 0,5% de humedad.

10

Farmacología

	No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de Droga + S.E. en 7 gatcs.	
	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
15 Acido acetilsalicílico, 10 mg/5 cm ²	8,2 ± 2,9	23,3 ± 4,1
20 Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicílico con 10 mg. 5 cm ²	0,8 ± 0,3	6,3 ± 1,7
Valor P	< 0,025	< 0,001
% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado	90,2	73,0

419913

31



Ejemplo 5

Solución A.

(Solución de Acetilsalicilato de Sodio-Te)

5 Se preparó una solución A como en el Ejemplo 4
a 120, usando 8 litros de agua destilada, 389 gramos de
hidrato de carbonato de sodio, 1125 gramos de ácido acetil-
salicídico de malla 40, 450 gramos de te instantáneo. No
se usó agente antiespumante.

10

Preparación del coprecipitado

15 A 32,75 litros de agua destilada (120) en una mar-
mita de almacenamiento, con la parte superior abierta, de
40,64 centímetros de diámetro, que tiene una capacidad de
56,77 litros, se añadió toda la solución anterior A para
dar este ejemplo. Se operó una propela marina con un diá-
metro de 10,16 centímetros, montada a 7,62 centímetros des-
de el costado del matraz, y se continuó la agitación durante
20 45 minutos. Se añadió 930 ml de ácido acético glacial,
en la superficie de la mezcla agitada, a un grado centígra-
do en un punto en que la espuma era mínima, para evitar el
atrapamiento del ácido acético glacial en la espuma, con
sobreactidificación local consecuente, continuándose la agi-
25 tación durante 45 minutos. Se añadió 3,51 litros de ácido

419913

310



acético glacial en nueve porciones a intervalos de 15 minutos, comenzando con 270 ml, y aumentando el tamaño de cada porción en 30 ml. Después de la última adición, se continuó la agitación durante 15 minutos, y después de decantar
5 la mayoría del licor madre, se lavó el coprecipitado con 10 litros de solución acuosa de ácido clorhídrico que tiene un pH de 2,6. Se recogió el coprecipitado en un filtro y se lavó con 5 litros de la solución acuosa de ácido clorhídrico (pH 2,6). Después de secar al aire con barridos de
10 aire en una campana, el material de color café, fino, pesó 791 gramo. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 91,0% de ácido acetilsalicílico, 7,9% de constituyente de te, 0,1% de ácido salicílico y 1,0 de agua. Todos los constituyentes fenólicos del te estaban presentes en el coprecipitado, según se determinó mediante cromatografía en
15 papel. Fue evidente cierto grado en la proporción de terubigino.

Farmacología

20

No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 4 gatos

	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	5,0 \pm 4,2	19,8 \pm 5,8

419913



	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicílico con 10 mg. 5 cm ²	0,5 ± 0,4	3,6 ± 2,2
5 Valor P	0,05	0,025
% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado	90	82.

Ejemplo 6

10

Solución A

(Solución de Acetilsalicilato de Sodio-Te)

15

Se disolvió 69,2 gramos de carbonato de sodio en 3,7 litros de agua a la temperatura ambiente, con agitación, y posteriormente enfrió la solución a 10 grados centígrados. Se añadió 200 gramos de ácido acetilsalicílico (malla 40) con agitación para disolverlo, Se enfrió la solución a 2°C, y se añadió 64 de te instantáneo con agitación, hasta que se disolvió.

20

Preparación del Coprecipitado

25

Toda la solución A anterior en este Ejemplo fue añadida con agitación a 2 litros de agua destilada (2°C), seguida por adición de 160 ml. de ácido acético glacial y un período de agitación de 15 minutos. Se añadió más ácido acé-

419913³¹



5 tico glacial 432 ml en ocho porciones a intervalos de 15 minutos, con agitación, comenzando con una porción de 40 ml y aumentando el tamaño de cada porción en 4 ml. Se decantó el licor madre del coprecipitado, y se lavó varias veces para eliminar los finos y el licor madre. Se recogió el coprecipitado en un filtro y se lavó con tampón de glicina (pH 2,6) y se secó al aire. El peso del coprecipitado fue 140,4 g. El coprecipitado contenía 93,3% de ácido acetilsalicílico, 5,6% en peso de constituyentes de te,
 10 0,5% de ácido salicílico y 0,6% en peso de agua.

Farmacología

15 No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 8 gatos. (24 sitios)

	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
Acido acetilsalicílico, 10 mg/5 cm ²	8,2 \pm 3,0	20,0 \pm 4,7
20 Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicílico con 10 mg. 5 cm ²	1,83 \pm 0,83	13,7 \pm 4,6
Valor P.	<0,050	<0,050
% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado.	78	31

4199131 31 10 1975



Preparación de Tableta (323,9 mg de
Acido acetilsalicídico)

5 El coprecipitado obtenido en el Ejemplo 6, fue
formado a tabletas comprimiendo la siguiente mezcla en un
troquel cóncavo de 11,11 mm, a 497 mg/tableta.

10 350 mg. de coprecipitado
140 mg de Avicil pH 101 (a)
3,5 mg de goma de Cuar
3,5 mg de ácido esteárico

15 (a) Avicil pH 101 es una celulosa microcristalina (HF)
con peso molecular 30,000 a 50,000, que contiene
4 a 6 % de humedad, producida por Viscose Div. de
FMC Corp. Marcus Hook, Pa.

La dureza fue 8,0 kg y el espesor 5,30 mm, al tiempo
de desintegración en un procedimiento in vitro fue de un minu-
to.

20 Se probó las tabletas como antes, con los siguien-
tes resultados.

		No. Promedio de sitios de san- grado por sitio de aplicación de droga \pm E.S. en 8 gatos (18 sitios)	
		<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
25	Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	6,6 \pm 2,5	20,7 \pm 4,1

419913³¹

	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
Coprecipitado en tabletas conteniendo ácido acetilsa- licídico 5 cm ²	0,3 + 0,2	5,0 ± 2,3
Valor P	0,025	0,005
5 Reducción en número promedio de sitios de sangrado	95	72

Ejemplo 7

10 (Preparación de Te instantáneo Decafeinado)

Se agitó 120 gramos de te instantáneo con un li-
tro de cloroformo durante 2 horas, se recogió en un filtro,
se lavó con cloroformo fresco y se secó. Se disolvió el
15 polvo de te instantáneo extraído en 4 litros de agua, y
se hizo pasar en una resina AmberliteTM ciclo sódico, para
eliminar el hierro, el manganeso y el calcio, y luego se
secó por aspersion. El te instantáneo seco contenía un pe-
queño vestigio de cafeína.

20

Solución A

Se disolvió 34,6 gramos de hidrato de carbonato
de sodio en 895 ml de agua y 100 g. de ácido acetilsalicí-
dico (malla 40) disuelto a la temperatura ambiente, con agi-

419913

31018



tación. Se colocó inmediatamente esta solución de acetil-
salicilato de sodio en un baño de agua a 20°C, y se burbujeó
gas nitrógeno a través de la solución durante una hora. El
te decafeinado preparado antes, 47 gramos, fue disuelto en
5 la solución, y se añadió agente antiespumante, una emulsión
antiespumante FC-10 de Dow Corning (25 gotas) mientras se
continuaba el barbotamiento de nitrógeno a través de la mez-
cla. El volumen total fue 900 ml.

10

Etapas de coprecipitación

Se añadió a 750 ml de agua, a 20°C, 250 ml. de so-
lución fría A. Se añadió ácido acético glacial, 40 ml.
mientras se continuaba borbotando el nitrógeno, con agita-
ción durante una hora, durante la cual se formó el coprecipi-
15 tado inicial. Se añadió el resto de la solución A en por-
ciones de 50 ml, a intervalos de 10 minutos, cada adición
de la solución A siendo seguida después de 5 minutos por adi-
ciones de ácido acético glacial, en cantidades que aumentan
comenzando con una adición de 10 ml y aumentando cada adi-
20 ción en 2,5 ml. Es decir, la segunda 12,5 ml., la tercera
15 ml y así sucesivamente. Se hizo un total de 13 adiciones.
El volumen total de la solución A usada fue 900 ml. y el
volumen total del ácido acético glacial fue de 365 ml. Se
recogió el coprecipitado en un filtro y se lavó dos veces
25 con una solución tampón de glicina de pH 2,6. El rendimien-

419913



to del coprecipitado fue de 67,8 g. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 94,0% en peso de ácido acetilsalicílico, 5,1% en peso de constituyentes de te, 0,2% en peso de ácido salicílico y 0,7 % en peso de agua.

5

Farmacología

		No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 3 gatos	
		<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
10	Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	7,7 \pm 2,5	25,7 \pm 4,2
	Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicídico con 10 mg/5 cm ²	3,1 \pm 2,2	11,0 \pm 3,1
	Valor P	<0,05	<0,010
15	% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado	60	57

Ejemplo 8

20

(Solución de acetilsalicilato de sodio)

Se preparó una solución fría (10°C) de ácido acetilsalicídico usando 50 g. de ácido acetilsalicílico de malla 40, 17,3 gramo de carbonato de sodio y 440 ml, de agua. Se agitó la solución hasta que ocurrió la disolución completa.

25

419913101075



Infusión de Te

5 Se añadió a 800 ml. de agua hirviendo 50 gramos de hojas de te (mezcla de Pekos y Orange Pekoe), y se maceró la mezcla durante 15 minutos, después de lo cual se coló a través de una tela. Se lavó la hoja residual con alrededor de 200 ml. de agua caliente destilada y se combinó los lavados con la solución principal de te.

Preparación del Coprecipitado

10

Se enfrió toda la solución de te anterior a menos de 5°C y se le añadió toda la solución A, manteniendo la temperatura a alrededor de 5°C, con agitación. Se añadió al te y a la solución de acetilsalicilato de sodio 25 ml. 15 de ácido acético glacial. Después de agitarse durante una hora, se efectuó 13 adiciones de 6 ml. de ácido acético glacial, a intervalos de 15 minutos. El total de ácido acético glacial fue de 103 ml. Después de sedimentar, decantar, filtrar y lavar los sólidos con solución de tampón 20 de glicina (pH 2:6) y secar al aire, el producto coprecipitado pesó 31 gramos. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 94,6% de ácido acetilsalicílico, 4,9% de constituyente de te, 0,0% de ácido salicílico y 0,5% de agua.

25

419913 31



Farmacología

		No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 2 gatos	
		30 min.	60 min.
5	Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	6,8 \pm 3,6	32,3 \pm 8,4
	Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicídico con 10 mg/5 cm ²	1,0 \pm 0,4	41,0 \pm 3,7
	Valor P	>0,05	>0,05
10	% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado	85	ninguno

Ejemplo 9

15 Fraccionación de Taninos del Te a partir de Te instantáneo, mediante Adsorción-Desorción

20 Se disolvió 300 gramos de te instantáneo en 3 litros de agua a 86°C. Se añadió a la solución del te, Polyclar AT en polvo, 120 gramos, que es una forma entrelazada, de elevado peso molecular, de un producto de polivinil pirrolidona vendido por CAF Corporation, preparado de acuerdo con la patente americana 3.117.004, con agitación, hasta que la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se suspendió los sólidos en alrededor de

25

419913

31D



700 ml. de dimetilformamida al 50% y una solución al 50% de agua, en volumen. Se filtró la mezcla y se lavó con 500 ml más de solución 50-50 de dimetilformamida. Se eliminó el agua y la dimetilformamida en un evaporador giratorio después de lo cual se disolvió el residuo en 700 ml. de agua destilada, y se secó por aspersion. El rendimiento del producto fue 31,1 g. No pudo detectarse cafeína mediante cromatografía en capa delgada.

5

Solución A

(Solución de Acetilsalicilato de Sodio-Te)

Se preparó una solución acuosa (Solución A), usando 712,5 ml. de agua destilada, añadiendo sucesivamente, con agitación, 6,47 gramos de hidrato de carbonato de sodio, 18,75 g. de ácido acetilsalicílico, 3,75 gramos de te, como el preparado arriba. Se dejó que ocurriera la disolución completa de cada ingrediente, antes de añadir el siguiente. Se enfrió la solución a 29C.

10

15

Etapas de Coprecipitación (Producto Decafeinado)

A una solución A, agitada, fría (29C), se añadió 15,5 ml de ácido acético glacial, seguido a intervalos de 15 minutos por 9 adiciones sucesivas de ácido acético glacial, comenzando con 4,5 ml y aumentando cada adición sucesiva en 0,5 ml. Se añadió un total de ácido acético gla-

20

419913

3



1975

5 cial de 74 ml. Después de decantar, lavar y secar el coprecipitado pesó 11,5 gramos. El producto analizado contenía 93,6% de ácido acetilsalicílico, 5,2% de constituyentes de te, 0,3% de ácido salicílico y 0,9% de humedad. No pudo percibirse cafeína mediante cromatografía en capa delgada.

Farmacología

10		No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 3 gatitos	
		<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
	Acido acetilsalicílico, 10 mg/5 cm ²	10,6 \pm 6,3	18,9 \pm 6,3
15	Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicílico con 10 mg/5 cm ² .	0,3 \pm 0,2	1,2 \pm 0,6
	Valor P	>0,05	>0,025
	% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado.	97,1	93,5

20

Ejemplo 10

Solución 1

(Solución de Acetilsalicilato de Sodio)

25

A un litro de agua destilada se añadió 34,6 g.

419913



de hidrato de carbonato de sodio, con enfriamiento (2°C) y agitación se añadió 100 g. de ácido acetilsalicílico de malla 40.

5

Solución 2

(Solución de Te Instantáneo)

Se añadió a 1,85 litros de agua destilada, 44 g. de te instantáneo.

10

Etapas de Coprecipitación

Se enfrió las soluciones 1 y 2 (2°C) y se mezcló (Solución A) y 10 ml de una solución acuosa que contenía 100 mg de emulsión FG-10 antiespumante de Dow Corning. Se añadió a la mezcla 80 ml de ácido acético glacial con agitación durante una hora, después de lo cual no fue evidente la precipitación por observación visual. Se añadió 8 ml. de ácido acético glacial, con agitación durante 15 minutos. Se hizo diez adiciones más de ácido acético glacial, aumentando los 8 ml. en 2 ml por cada adición. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción tuvo un pH de 3,75. Se añadió un total de ácido acético glacial en 278 ml. Se dejó sedimentar la mezcla, se decantó y se lavó el coprecipitado con solución tampón de glicina (pH 2,6) y se secó al aire. El producto pesó 63,4 gramos. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 92,9% de ácido

419913 31 DIC.



acetilsalicílico, 0,05% de ácido salicílico, 5,85% de
constituyentes de te y 1,2% de agua.

Ejemplo 11

5

Se repitió el procedimiento de coprecipitación del Ejemplo 10, diez veces, usando las mismas cantidades y materiales y la misma secuencia de adición. En lugar de lavar como en el Ejemplo 10, se lavó el coprecipitado tres veces con agua destilada, seguido por dos veces con solución tampón de glicina (pH 2,6). La recuperación total de las diez cargas fue de 650 gramos después de secar. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 92,3% de ácido acetilsalicílico, 5,7% de constituyentes de te, 0,3% de ácido salicílico y 1,7% de agua.

10

15

Farmacología

20

No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 8 gatos

	<u>30 min.</u>	<u>60 min</u>
Acido acetilsalicílico, 10 mg/5 cm ²	9,6 \pm 2,1	25,9 \pm 4,5
Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicílico con 10 mg/5 cm ²	1,0 \pm 0,5	8,5 \pm 2,5
25 Valor P	0,001	0,005

419913



% de Reducción en el número
promedio de sitios de san-
grado

89,5

82,6

Ejemplo 12

5

Solución A

(Solución de Acetilsalicilato de Sodio-Te).

10

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 4, se preparó una solución acuosa de acetilsalicilato de sodio y te (Solución A) a 29C, usando 18 lts de agua destilada, 692 gramos de hidrato de carbonato de sodio, 2000 gramos de ácido acetilsalicílico y 1200 g de te instantáneo. No se usó agente antiespumante.

15

Etapas de coprecipitación

20

25

A 15 litros de agua destilada fría (29C) se añadió 5 litros de una solución A y un litro de ácido acético glacial, todo a 29C. Se agitó la mezcla durante una hora. Se añadió el resto de la solución A en 15 porciones de un litro a intervalos de diez minutos, mientras se añadía alternativamente ácido acético glacial 5 minutos después de cada adición de la Solución A, el ácido acético glacial siendo añadido en una cantidad de 200 ml. en la primera adición, aumentándose cada adición en 40 mililitros. Se añadió un total de ácido acético glacial de 3,2 litros. Des-



1975

419913

5 después de 15 minutos posteriores a la última adición, se dejó sedimentar la mezcla y se decantó el sobrenadante, lavándose el coprecipitado con agua destilada para eliminar los finos. Se recogió el coprecipitado en un filtro y se lavó con solución tampón de glicina (pH 2,6) y se secó al aire bajo una campana. El producto pesó 1,115 gramos. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 94,4% de ácido acetilsalicílico, 4,19% de constituyentes de te, 0,20% de ácido salicílico y 0,71% de agua.

10

Farmacología

No. Promedio de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga \pm S.E. en 7 gatos.

15

	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	4,8 \pm 1,8	23,9 \pm 4,0
Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicídico con 10 mg/cm ²	0,5 \pm 0,3	5,6 \pm 1,3
20 Valor P	<0,05	<0,001
% de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado.	88,8	76,6

25

Ejemplo 13

Solución 1

310
419913



(Solución de Acetilsalicilato de Sodio)

5 Se disolvió una solución de 8,65 g de hidrato de carbonato de sodio en agua y se enfrió a 10°C. Se añadió 25 gramos de ácido acetilsalicílico de un tamaño de malla 40, y se agitó hasta que se disolvió.

Solución 2

(Solución de crema de Te Soluble)

10 5,5 gramos de crema de te, se obtuvo filtrando y enfriando una infusión caliente de hojas de te, para obtener un complejo insoluble de cafeína y teoflavinas y tea-rubiginas se oxidó y se solubilizó con solución básica de peróxido de hidrógeno de acuerdo con el procedimiento de
15 la patente americana 3.151.985, y se añadió a 200 ml. de agua con agitación. Se centrifugó el material insoluble a 4000 rpm durante 30 minutos. Se decantó la solución de crema de te y se descartaron los sólidos.

20

Solución A

(Solución de Acetilsalicilato de Sodio-Te)

25 Se combinó las soluciones 1 y 2 para formar una solución de crema de te y acetilsalicilato de sodio (Solución A).

4199131



Etapa de Coprecipitación

A la solución A se añadió 725 ml. de agua destilada, y la solución resultante fue enfriada a 2°C. Se añadió ochenta ml. de ácido glacial acético y se continuó la agitación durante una hora. Luego se añadió más ácido acético, en 10 porciones de 20 ml. a intervalos de 15 minutos. Se continuó la agitación durante 15 minutos, después de la última adición del ácido. Se dejó sedimentar la mezcla y se decantó el sobrenadante. Se lavó los sólidos con agua destilada y se recogió en un filtro y se lavó con solución tampón de glicina. Después de secar al aire bajo una campana, el producto pesó 12,4 g. El análisis del coprecipitado mostró que contenía 93,3% de ácido acetilsalicílico, 5,9% de constituyentes de te, 0,3% de ácido salicílico y 0,5% de agua.

Farmacología

20	No. Promedios de sitios de sangrado por sitio de aplicación de droga + S.E. en 5 gatos.		
		<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
25	Acido acetilsalicídico, 10 mg/5 cm ²	7,6 ± 3,3	19,0 ± 4,7

419913

310



	<u>30 min.</u>	<u>60 min.</u>
Coprecipitado, contenido de ácido acetilsalicílico con 10 mg/cm ²	1,3 ± 0,8	9,7 ± 4,4
Valor P	0,05	0,05
5 % de Reducción en el número promedio de sitios de sangrado	83	54

Formulación y Administración

10 Los coprecipitados anti-inflamatorios novedosos de la presente invención pueden formularse fácilmente a tabletas prensadas revestidas, y luego puedan encapsularse y formularse a otras formas de dosis farmacéuticas, tales como suspensiones líquidas y polvos. Cualquiera de los vehículos farmacéuticos aceptables puede usarse, incluyendo, por

15 ejemplo, llenadores como celulosa, almidón de maíz, lactona y fosfato de calcio, y agentes desintegradores como almidón de maíz y lubricantes como talco y ácidos teóricos. Los métodos y técnicas que sean más adecuados para formular las

20 presentes composiciones, serán fácilmente evidentes para los expertos en el arte.

25 Las dosis orales típicas de las composiciones de esta invención variarán más bien dentro de límites bien amplios. Por ejemplo, en caso de una tableta que contenga 340 mg. de un coprecipitado de ácido acetilsalicílico-te, una dosis oral típica para un adulto será hasta de dos tabletas



419913

5 cada cuatro horas, según se requiera. En caso de una tableta que contenga alrededor de 680 mg de coprecipitado de ácido acetilsalicílico y te, una dosis oral típica para adulto será hasta de una tableta cada cuatro horas, según se requiera. En caso de niños de edades de 6 a 12 años, o en caso de pacientes debilitados, se puede usar dosis menores, por supuesto, si es apropiado. Por otra parte, en caso de pacientes que experimenten molestias severas debido a dolor, se puede prescindir la administración más
10 frecuente de las preparaciones. Por tanto, debe entenderse que las dosis típicas mencionadas aquí son ejemplares únicamente, que en ningún grado limitan el alcance de la práctica de la presente invención.

15

MÉTODOS ANALÍTICOS

Análisis cromatográfico para el ácido acetilsalicílico y el Acido salicílico (Método de Altura de Cresta Relativa

20

INSTRUMENTO Y TECNICA. Un cromatógrafo de gas Micro Tek-220 que tiene un detector de llama de hidrógeno y una columna, como sigue:

1,20 m x 4 mm, 2% OV-1 + 1% OV-17, en gas-Chrom Q de 100/120 mallas.

25

419913



1975

se usó. Las temperaturas fueron las siguientes; horno
140°C, (Entrada 225°C; Detector 225°C.) los flujos de gas
fueron: Aire 33,9 litros/hora, H₂ - 40 ml/min., He - 60 ml
/min. Los tiempos de retención siguientes fueron observa-
dos:

5

Acido salicílico	2,3 min.
Acido acetilsalicílico	3,1 "
Butilparabeno	9,0 "

10

REACTIVOS Y NORMAS

1.- Solución Normal Interna.- Se prepara una so-
lución de butilparabeno equivalente a 10 mg/ml en cloroformo.

15

2.- Agente Sililante.- Se introduce con pipeta
20 ml. de DSA y 10 ml de TMCS en un matraz volumétrico de
100 ml. y se diluye con cloroformo.

20

3.- Muestra de Reactivo.- Se combina 2 ml de
solución normal interna, 2 ml de agente sililante y 2 ml.
de cloroformo, en un matraz volumétrico de 10 ml.

25

4.- Norma de Acido Acetilsalicílico.- Se pesa
162 mg de ácido acetilsalicílico en un matraz volumétrico
de 25 ml y se diluye al volumen con cloroformo. En un ma-
traz volumétrico de 10 ml se combina 2 ml. de esta solu-
ción, 2 ml. de una solución de norma interna y 2 ml de a-

419913



gente sililante.

5 5.- Norma de Acido Salicílico.- Se prepara una solución de ácido salicílico que contenga 0,05 mg/ml en cloroformo. Se combina 2 ml de solución normal interna y 2 ml. de agente sililante en un matraz volumétrico de 10 ml.

PROCEDIMIENTO

10 Modelo de Reactivo.- Se inyecta un volumen apropiado en un cromatógrafo y se registra el cromatograma. Se obtiene la altura de cresta H para el desconocido, a partir de DSA que se eluye directamente bajo ácido salicílico y se determina el Rb, en donde:

15
$$Rb = \frac{H \text{ desconocido}}{H \text{ butilparabeno}}$$

Muestras: Se pesa una cantidad de muestra equivalente a 162 mg de ácido acetilsalicílico y se transfiere a un matraz volumétrico de 25 ml, con alrededor de 15 ml de cloroformo. Se sacude durante 30 minutos y se diluye en un volumen. Se introduce con pipeta 2 ml. de solución de muestra en un matraz volumétrico de 10 ml. que contiene 2 ml. de norma interna. Se añade 2 ml de agente sililante y se deja reposar durante 15 minutos. Se inyecta un volumen apropiado de normas y muestras en el cromatógrafo y se registra los cromatogramas. Se obtiene las alturas de cresta, H pa-

20

25



419913

ra el ácido salicílico, ácido acetilsalicílico y el butilparadeno, determina el Rs para cada norma, en donde:

$$Rs = \frac{H \text{ de ácido acetilsalicílico o ácido salicílico}}{H \text{ butilparadeno.}}$$

5 Se determina los valores Ru similarmente para las muestras.

Se calcula el porcentaje de ácido acetilsalicílico de la manera siguiente:

$$\% \text{ de Acido acetilsalicílico} = \frac{Ws Ru \times 100}{Wu Rs}$$

10

Wu Rs

en donde Wu es igual a la muestra, Ws es igual al peso de norma.

Se calcula el porcentaje de ácido salicílico de la siguiente manera:

15

$$\% \text{ de Acido Salicílico} = \frac{Ws (Ru - Rb) \times 100}{Wu (Rs - Rb)}$$

DISCUSION

20

Se preparó normas separadas para el ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico, debido a que aquel contiene suficiente ácido salicílico para interferir en la determinación del ácido salicílico a niveles extremadamente bajos. La norma de ácido salicílico descrita representa 0,1% de ácido salicílico. Si la muestra contiene una canti-

25

419913



5 dad mucho mayor de ácido salicídicó, se puede preparar normas de la concentración deseada, de la misma manera. Los estudios muestran que una curva de calibración para las normas de ácido salicídicó, de diversas concentraciones, es lineal.

10 La cresta desconocida bajo el ácido salicídicó, aumenta con el tiempo, de manera que la norma de ácido salicídicó debe prepararse el mismo día que las muestras, es esencial que se use el mismo agente sililante en todo el análisis.

Análisis de agua.- Se determinó el agua en los coprecipitados mediante el método de Karl Fischer.

15 Constituyentes de Te.- Se determinó constituyentes de te mediante diferencia, es decir, 100 menos porcentaje de Acido Acetilsalicílico - % de Acido Salicílico - % de H₂O.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 25 de Octubre de 1972, bajo el número 300.796 y el 10 de Octubre de 1973, bajo el número 404.945, se acogen a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

310



419913

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de un coprecipitado, en donde el coprecipitado consta de ácido acetilsalicílico y constituyentes de te, que comprende la acidificación de una solución acuosa de ácido acetilsalicílico y te para formar el coprecipitado.

15 2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en donde el te es crema de te solubilizada.

3ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en donde el te es te instantáneo.

20 4ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en donde el te es te instantáneo descafeinado.

25 5ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, que comprende disolver ácido acetilsalicílico y te en una solución acuosa básica inicialmente para dar una solución acuosa que tenga un pH menor de 7 y acidificar la solución acuosa para provocar la formación del coprecipitado.

419913

31



6ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en donde la temperatura del proceso de reacción se mantiene a -2°C a 25°C .

5 7ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, en donde la temperatura del proceso de reacción se mantiene a 0°C , 10°C .

10 8ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª, que comprende las etapas de: (1) disolver ácido acetilsalicílico en una solución acuosa, en donde se disuelve un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, carbonato de amonio, citrato de sodio o acetato de sodio; (2) añadir un instantáneo sólido o una solución instantáneo, a la solución preparada en la etapa (1); (3) añadir una porción
15 de la solución de la etapa (2) a agua, seguida por la adición de una alícuota de la cantidad total de ácido acético glacial, que se va a usar, con la agitación continua de la solución resultante, durante un período; (4) añadir el resto de la solución de la etapa (2) y el ácido acético
20 glacial, alternativamente, a intervalos predeterminados; (5) lavar el coprecipitado con un tampón de glicina (pH 2,6) o agua; y (6) recolectar y secar el coprecipitado lavado.

25 9ª.- El procedimiento de la reivindicación 8ª, en donde la temperatura del procedimiento se mantiene a

419913

31



O-1020.

10ª.- Un procedimiento para la preparación de un coprecipitado.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 31 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder,

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Alberto de Elzaburu".

24-12-75/GM.

-52-