



423.794

Int. Cl.: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención, por 20 años, para todo el territorio español, a favor de PRODUCTOS MEDICINALES, S.A.-PROMESA, entidad española domiciliada en MADRID, Arturo Soria, 228, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA SAL SOLUBLE DE ACIDO ACETILSALICILICO", siendo los inventores: D. Gabriel Pérez Hernández y D. Santiago Conde Ruza fa.

-----:oOo:-----

5

La presente invención describe un método de obtención de una sal del ácido acetilsalicílico con el aminoácido L-arginina. Dicha sal tiene la propiedad de además de ser soluble en agua en todas proporciones, con las ventajas de aplicación terapéuticas que ello trae consigo, aprovechar las propiedades farmacológicas del aminoácido L-arginina.

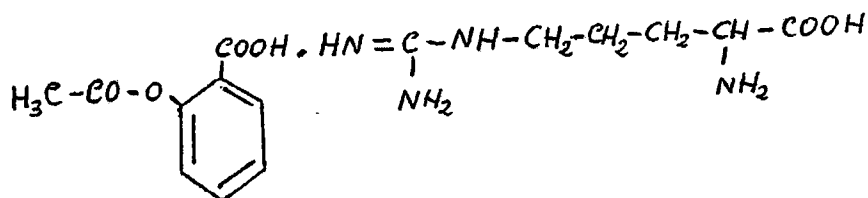
Es conocida la importancia del ácido acetilsa-



10 licílico por sus propiedades analgésicas y como agente
 antirreumático, pero su aplicación presenta los inconvenientes derivados de su insolubilidad en agua y su acidez, los cuales limitan su empleo para dar lugar a intolerancias gástricas, y su empleo continuado origina úlceras de la pared gástrica.

15 Los métodos ordinarios de solubilización del ácido acetilsalicílico se refieren a la preparación de sus sales con metales alcalinos, con el inconveniente de introducir cationes con efectos no siempre deseados.

20 La presente invención se propone remediar estos inconvenientes con la obtención de la sal de un aminoácido básico, la L-arginina, es decir, el monoacetil-salicilato de arginina, de fórmula:



25 Esta sal, de peso molecular 354, se presenta como un polvo blanco muy higroscópico, que funde por descomposición a 85-90°C, soluble en agua en todas proporciones, soluble en metanol e insoluble en acetona, éter, acetato de etilo y en todo disolvente apolar.

30 La solubilidad en agua de este compuesto junto con la participación en el de un aminoácido esencial como es la L-arginina, garantizan una total y rápida asimilación, consiguiendo salicilemias más altas que con el ácido acetilsalicílico.

Además de esta característica, esta nueva molé



35 cula tiene propiedades farmacológicas específicas, depen-
dientes de su composición. Posee propiedades antiamoné-
micas debidas al radical L-arginina. Esta acción antia-
monémica se traduce en un efecto proteinizante y anabo-
lizante al mismo tiempo que favorece el acción desinto-
xicante del hígado, siendo por tanto una medicación de
40 fondo.

La patente describe también el método por el -
cual ha sido obtenido dicho monoacetilsalicilato de ar-
ginina.

45 Este procedimiento consiste en hacer reaccionar
el ácido acetilsalicílico con la L-arginina en cantida-
des estequiométricas, en un medio polar a temperatura -
ambiente, los rendimientos son cuantitativos.

50 EJEMPLO 1º.- 54,0 gr. (0,3 m) de ácido acetil-
salicílico y 52,3 gr. (0,3 m) de L-arginina se disuelven
en 375 c.c. de metanol. La solución se filtra y se eva-
pora a sequedad. Se añaden a continuación 300 c.c. de -
acetato de etilo y se agita fuertemente, hasta que toda
la masa cristalina ha pasado a un polvo fino, en íntimo
contacto con el acetato de etilo. Después se decanta el
55 disolvente y el producto se seca a vacío reuniéndose -
103 gr. de producto puro. La evaporación de los disolven-
tes se llevó a cabo en un evaporador rotatorio a vacío
no permitiendo que la temperatura sobrepase de un punto
crítico, ya que puede existir la posibilidad de hidrolí-
60 sis del grupo acetilo.

EJEMPLO 2º.- 54 gr. (0,3 m) de ácido acetilsa-
licílico y 52,2 gr. (0,3 m) de L-arginina, se disuelven

. . . // . . .



65 en 500 c.c. de etanol a 40°C. La solución se filtra y -
se separa el disolvente por evaporación a vacío. Se añañ
den 300 c.c. de acetato de etilo y se agita fuertemente
hasta completa disgregación de la masa sólida. Se sepa-
ra a vacío el acetato de etilo y el producto se seca y
se almacena en un desecador con cloruro cálcico.

70 EJEMPLO 3º.- 54 gr. (0,3 m) de ácido acetilsa-
licílico y 52,2 gr. (0,3 m) de L-arginina se disuelven
400 c.c. de etanol-agua (1:1). Evaporado parcialmente el
disolvente al resto se le añaden 200 c.c. de benceno y
se coloca a reflujo con un extractor de líquidos. Cuan-
do todo el agua ha sido eliminada y el producto ha pre-
75 cipitado se decanta el benceno y se seca el producto a
vacío a 40°C de temperatura.

80 Queda sobreentendido que la protección que se
recaba para la presente invención, no queda limitada al
ejemplo de ejecución práctica descrito anteriormente, si
no que se extiende a todas aquellas formas esencialmente
equivalentes de realización del procedimiento, siempre -
y cuando queden comprendidas dentro de la siguiente

N O T A

85 La patente de invención que se solicita, recaerá sobre las particulares características de las siguien-
tes

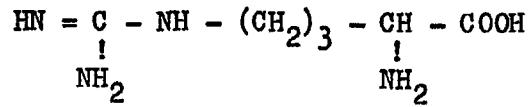
R E I V I N D I C A C I O N E S

90 1ª.- Procedimiento de obtención de una nueva sal
soluble de ácido acetilsalicílico, caracterizado por la
obtención de la sal de un aminoácido básico, la L-argi-

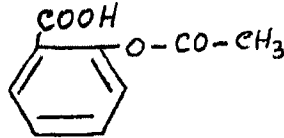
mg



nina, de fórmula:



y el ácido acetilsalicílico de fórmula:



95

2ª.- Procedimiento de obtención de una nueva sal soluble de ácido acetilsalicílico, según la reivindicación primera, caracterizada por la obtención de monoacetil-salicilato de arginina, por reacción directa de la L-arginina y el ácido acetilsalicílico, en cantidades estequiométricas.

100

3ª.- Procedimiento de obtención de una nueva sal soluble de ácido acetilsalicílico, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la obtención del monoacetil-salicilato de arginina utilizando disolventes polares de tipo alcohólico o hidroalcohólico.

105

4ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA NUEVA SAL SOLUBLE DE ACIDO ACETILSALICILICO.

Todo ello según se describe en la presente Memoria Descriptiva que consta de cinco hojas mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente numeradas.

110

Madrid, 1 de Marzo de 1.974.

VICENTE OCHOA

P.º

ME