



10 ABR. 1974

P.- 57.154

35-024-0
Spain

Int. Cl.: C07C; A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

425236

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de RESEARCH CORPORATION

entidad norteamericana

establecida en 405 Lexington Avenue, Nueva York 10017,
Estados Unidos de América

por: "UN METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION LIQUIDA
ESTABLE DE ACIDO ACETILSALICILICO"

(Clase Internacional A61k)

4-4-74.

NO AD.

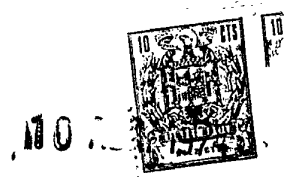


El invento se refiere a un método de esta-
bilizar composiciones líquidas de ácido acetilsalicíli-
co. Más particularmente, se refiere a un método para
formar unas composiciones líquidas estables de ácido
5 acetilsalicílico mezclando ácido acetilsalicílico con
un alcohol polivalente en donde al menos uno de los pro-
tones de los grupos OH del alcohol polivalente se reem-
plaza por un grupo de bloqueo con lo que se impide la
transesterificación entre el alcohol polivalente y di-
10 cho ácido acetilsalicílico.

Anteriormente, se habían realizado inten-
tos para solubilizar ácido acetilsalicílico o para con-
vertirlo en una forma fluida con objeto de hacer más
aceptables las composiciones de ácido acetilsalicílico.
15 Esto es particularmente importante para aquellas perso-
nas que encuentran dificultad en consumir tabletas que
contienen ácido acetilsalicílico. También, la adminis-
tración de ácido acetilsalicílico en la práctica pediá-
trica es a menudo difícil cuando las tabletas han de di-
20 vidirse en mitades o cuartos con objeto de proporcionar
la dosificación propia del medicamento para niños. Por
lo tanto, ha existido una necesidad de composiciones
fluidas de ácido acetilsalicílico para la administra-
ción segura y conveniente del medicamento.

25 Se sabe que en algunas formas de dosifi-

4-4-74.



cación farmacéuticas, especialmente las formas de dosi-
 ficación líquidas, el ácido acetilsalicílico experimen-
 ta descomposición en presencia de agua, soluciones acu-
 sas o alcohol monohidroxílico en ácido salicílico y áci-
 5 do acético. Se han efectuado algunos intentos para for-
 mular soluciones estables fluidas o suspensiones de
 ácido acetilsalicílico en una mezcla disolvente de al-
 cohol etílico de alta graduación y glicerina anhidra de
 elevada pureza (Patente de EE.UU. 1.787.924) y en disol-
 10 ventes de glicerina y propilenglicol (Patente de EE.UU.
 3.316.150 y Patente Británica 1.147.348). Adicionalmen-
 te, se han formulado bases de supositorios de polietilen-
 glicol que pueden contener ácido acetilsalicílico u otros
 agentes medicinales (Patente de EE.UU. 2.975.099). Sin
 15 embargo, se ha encontrado que no obstante ocurre descom-
 posición significativa de ácido acetilsalicílico inclu-
 so en las bases de alcohol polivalente a pesar de la
 ausencia aparente de agua. Este factor no es tan impor-
 tante como el efecto hidrolítico que el agua tiene so-
 20 bre el ácido acetilsalicílico, pero es un factor impor-
 tante cuando está implicada la "duración de conserva-
 ción" de composiciones anhidras de alcohol polivalente-
 ácido acetilsalicílico. La técnica anterior ha buscado
 una solución al problema de la deterioración del ácido
 25 acetilsalicílico formando composiciones del ácido en ba

4-4-74.



ses de alcohol polivalente pero estos intentos han sido sólo parcialmente satisfactorios. Es un descubrimiento del presente invento que la descomposición del ácido acetilsalicílico en los alcoholes polivalentes anhidros
5 ocurra aparentemente por medio de una reacción de transesterificación en la cual se producen ácido salicílico y alcohol polivalente acetilado. Específicamente, de acuerdo con este descubrimiento, la descomposición del ácido acetilsalicílico se entiende que ocurre por medio
10 de una reacción de transesterificación con una base de polietilenglicol para producir ácido salicílico y acetato de polietilenglicol.

De acuerdo con el presente invento se mezcla un alcohol polivalente con ácido acetilsalicílico.
15 El alcohol polivalente se prepara por bloqueo de al menos uno, o todos los grupos OH del alcohol polivalente con un grupo de bloqueo adecuado, de modo que se impida efectivamente la transesterificación entre el alcohol polivalente y el ácido acetilsalicílico.

20 Se obtendrá fácilmente una apreciación más completa del invento y muchas de sus ventajas adicionales así como será comprendido mejor con referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considere respecto a los dibujos que se acompañan, en donde

25 La Figura 1 es una representación gráfica

4-4-74.



del porcentaje de aspirina no descompuesta frente al tiempo en días.

5 La Figura 2a es un espectro parcial de RMN de aspirina preparada recientemente en polietilenglicol 400.

La Figura 2b es un espectro parcial de RMN de aspirina en polietilenglicol 400 que ha sido almacenada durante dos semanas a 45°C.

10 La Figura 3a es un espectro parcial de RMN de una mezcla envejecida de una composición de aspirina-polietilenglicol 400 que contiene ácido acético añadido.

15 La Figura 3b es un espectro parcial de RMN de una mezcla recientemente preparada de aspirina y polietilenglicol 400 acetilado.

La Figura 4 es una representación gráfica de la velocidad de aparición del ácido salicílico frente al tiempo en una mezcla de polietilenglicoles a varias temperaturas.

20 La Figura 5 es una representación gráfica de la velocidad de aparición del ácido salicílico frente al tiempo en metoxi-polietilenglicol 550 a varias temperaturas; y

25 La Figura 6 es una representación gráfica de la velocidad de aparición del ácido salicílico frente

4-4-74.



al tiempo en acetato de polietilenglicol 400 a varias temperaturas.

Se ha encontrado que el ácido acetilsalicílico fluido se descompone en alcoholes polivalentes aparentemente anhidros, tal como polietilenglicol. El hecho de que la descomposición del ácido no sea causada por la presencia de cantidades extrañas de agua, se confirma por la ausencia de ácido acético, que estaría presente si la degradación fuera resultado de hidrólisis. La ausencia de ácido acético se confirmó por la ausencia de absorción del grupo metilo del ácido acético en el espectro de RMN de una solución de ácido acetilsalicílico en varios alcoholes polivalentes aparentemente anhidros. Actualmente, se ha descubierto que la descomposición del ácido acetilsalicílico ocurre por transesterificación del ácido con el alcohol polivalente así como por hidrólisis debida a la presencia de agua. Esta forma de transesterificación de descomposición se confirmó por la aparición de protones de metilo del resto acetato del acetato de alcohol polivalente en el espectro de RMN de muestras envejecidas de ácido acetilsalicílico en diversos alcoholes polivalentes. Esta supuesta absorción de los protones de metilo del resto acetato del acetato de alcohol polivalente se confirmó por la aparición del mismo espectro de absorción en una por

4-4-74.



ción de una solución de ácido acetilsalicílico que contiene muestras auténticas del acetato de alcohol polivalente, particularmente de acetato de polietilenglicol.

5 Las pruebas reunidas que se refieren a la descomposición del ácido acetilsalicílico en alcoholes polivalentes conducen ahora a la conclusión de que la descomposición del ácido acetilsalicílico en soluciones de alcohol polivalente pueden evitarse por bloqueo de los grupos terminales OH de los alcoholes polivalentes
10 tal como polietilenglicol, de modo que se reduzcan sustancialmente las reacciones de transesterificación con ácido acetilsalicílico.

Cualquier alcohol polivalente que pueda emplearse farmacéuticamente en combinación con aspirina
15 puede tratarse de modo que se bloquee al menos uno de los grupos OH, y el grado de transesterificación con la aspirina disminuirá en una magnitud significativa. Los alcoholes polivalentes adecuados incluyen polialcoholendiolos, tales como polietilenglicol, polipropilenglicol,
20 polibutilenglicol, poliisobutilenglicol y poliamilenglicol; poli(α, ω)-alcoholendiolos tales como poli(1,3)-propanodiol, poli(1,4)-butanodiol, poli(1,3)-isobutilendiol, poli(1,5)-pentanodiol, poli(1,4)-pentanodiol, poli(1,3)-pentanodiol, poli(1,6)-hexanodiol, poli(1,5)-
25 -hexanodiol, poli(1,4)-hexanodiol, poli(1,3)-hexanodiol;

4-4-74.



alcoholendiolos tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, butilenglicol, isobutilenglicol, 1,4-butanodiol, amilenglicol, isoamilenglicol, 1,4-pentano
diol, 1,5-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,3-hexanodiol,
5 1,4-hexanodiol, 1,5-hexanodiol y 1,6-hexanodiol; y alco
hilentrioles, tales como glicerina, 1,2,3-butanotriol,
1,2,4-butanotriol, 1,2,3-pentanotriol, 1,2,4-pentano-
triol, 1,2,5-pentanotriol, 1,2,3-hexanotriol, 1,2,4-he-
xanotriol, 1,2,5-hexanotriol, 1,2,6-hexanotriol, 1,3,4-
10 -hexanotriol, 1,3,5-hexanotriol y 1,3,6-hexanotriol.

Los grupos de bloqueo adecuados que pueden emplearse para reemplazar los protones de uno o más, o todos los protones de los grupos OH de los alcoholes po
livalentes, incluyen alcoholacilo inferior, tales como
15 formilo, acetilo, propionilo y butirilo; arilacilo, ta-
les como benzoilo, xilolilo, tolilo, 1-naftoilo, y 2-naf-
toilo; aralcoholacilo, tales como fenilacetilo, fenil-
-3-propionilo y fenil-4-butirilo; alcoholo inferior, ta-
les como metilo, etilo, propilo, t-propilo, butilo,
20 t-butilo; arilo, tales como fenilo, tolilo, xililo,
1-naftilo y 2-naftilo; y aralcoholo inferior, tales co-
mo fenilmetilo, feniletilo, fenil-3-propilo, fenil-2-
-propilo, fenil-2-butilo. No es necesario bloquear to-
dos los grupos OH del alcohol polivalente. Incluso el
25 bloqueo de un grupo OH dará como resultado una disminu-

4-4-74.

10 AB?



ción marcada del grado de descomposición. Por ejemplo, a 45°C durante un período de 30 días se descompone completamente un cuarto de aspirina en una composición a base de polietilenglicol. En comparación, se encontró que virtualmente no se notó la descomposición de aspirina en una base de acetato de polietilenglicol en las mismas condiciones.

Los alcoholes polivalentes bloqueados adecuados, que pueden emplearse en combinación con aspirina, incluyen: metoxipolietilenglicol, etoxipolietilenglicol, fenoxipolietilenglicol, fenilmetoxipolietilenglicol, fenilettoxipolietilenglicol, metoxipolipropilenglicol, etoxipolipropilenglicol, fenoxipolipropilenglicol, fenilmetoxipolipropilenglicol, fenilettoxipolietilenglicol, formiato de polietilenglicol, acetato de polietilenglicol, propanoato de polietilenglicol, benzoato de polietilenglicol, toluato de polietilenglicol, formiato de polipropilenglicol, acetato de polipropilenglicol, propanoato de polipropilenglicol, benzoato de polipropilenglicol, toluato de polipropilenglicol, y monoglicerina acetilada.

Los alcoholes polivalentes bloqueados pueden emplearse en una cantidad de 40% a 99,9% en peso de 60-0,1% en peso de aspirina, y preferiblemente 70% a 95% en peso por 30 a 5% en peso. Si bien no es crítica

4-4-74.

10 ADM.



la temperatura a la que se mezclan los componentes de la composición, se prefiere mezclar los componentes a temperaturas de 5 a 35°C.

5 Pueden añadirse otros aditivos a las composiciones de aspirina-alcohol polivalente bloqueado tal como agentes de sabor, agentes edulcorantes y otros medicamentos. Los agentes de sabor adecuados incluyen vai
nilla, chocolate, cereza, uva y frambuesa, etc. Los
10 agentes edulcorantes adecuados incluyen azúcares tales como glucosa, fructosa, sacarosa, sorbita y lactosa; y edulcorantes artificiales tales como sacarina, ciclamato, etc. Los medicamentos adecuados que pueden incorporarse también incluyen propóxifeno, codeína, clorfen-
15 ramina, pirabenzamina u otros medicamentos analgésicos y antihistamínicos. También sedantes tales como barbitúricos y tranquilizantes.

En la formulación de las composiciones de aspirina, ésta se mezcla normalmente con un alcohol polivalente bloqueado en los márgenes de composición y en
20 las condiciones de mezcla indicados. Es importante en la formulación de las composiciones del invento que no estén presentes en las composiciones fluidas los polial-
cohilenglicoles no bloqueados puesto que la deterioración gradual de las composiciones sucedera a velocidades proporcionadas con la cantidad de alcohol no bloquea
25

9.4.74
MCM



do presente.

La proporción en que se descompone la aspirina en polietilenglicol anhidro se estableció por análisis espectrofotofluorométrico de una serie de soluciones de aspirina al 10% en polietilenglicol 400, aspirina al 10% en polietilenglicol 1600, aspirina al 10% en polietilenglicol 4000 y aspirina al 10% en polietilenglicol 6000. Cuatro muestras de cada una de las cuatro soluciones se almacenaron en recipientes de ámbar herméticos a temperaturas de 4°C, 27°C y 45°C y 60°C respectivamente. En la determinación espectrofotofluorométrica de aspirina y ácido salicílico en las dieciséis muestras, la excitación no corregida y la emisión máxima para aspirina y ácido salicílico fueron 280 nm y 350 nm, y 312 nm y 450 nm respectivamente. La Figura 1 es una representación gráfica semilogarítmica de la aspirina sin descomponer presente en las cuatro soluciones mantenidas a las temperaturas indicadas frente al tiempo en días. Evidentemente, la descomposición más acusada de aspirina ocurre a 60°C durante un período de cuarenta días. A todas las temperaturas, las reacciones de descomposición parecen seguir pseudocinéticas de primer orden. Las líneas verticales se emplean en las curvas de 45°C y 60°C para indicar el intervalo de aspirina que permanece en polietilenglicol 400, 1600 y 4000 y 6000

4-4-74.



gura 2b. La comparación de las Figuras 2 y 3 muestra que el pico C se debe a los protones del metilo del ácido acético y que el ácido acético no es un producto de la descomposición de aspirina en polietilenglicol 400.

5 Puesto que el ácido acético no se encontró como producto de degradación, se tuvo en cuenta la posibilidad de transesterificación entre la aspirina y polietilenglicol 400. El hecho de que la transesterifi-

10 cación ocurriera verdaderamente se demostró por los picos A_4 y B_3 en el espectro de RMN de la Figura 3b de una mezcla recientemente preparada de aspirina y polietilenglicol 400 acetilado. Los picos A_4 y B_3 son idénticos a los picos A_2 y B_1 de la Figura 2a. Por consiguiente los picos B_1 y B_3 representan el producto de degradación, acetato de polietilenglicol, de la reacción de

15 transesterificación entre aspirina y polietilenglicol.

Habiendo descrito de modo general este invento, puede obtenerse una comprensión adicional con referencia a ciertos ejemplos específicos que se proporciona en la presente memoria con el solo propósito de

20 ilustración.

EJEMPLOS

Se prepararon muestras de aspirina en las cuales fue incorporada aspirina al 12% en metoxietilenglicol 550, acetato de polietilenglicol 400 y en una mez

25

4-4-74.

10 MCM



5 cla de polietilenglicoles (400:1540:6000 = 27:31:42).
Tres porciones de cada una de las tres muestras se al-
macenaron en recipientes de ámbar herméticos en un de-
secador a temperaturas de 4º, 26º y 45º C. Muestras pe-
sadas de cada solución se disolvieron en cloroformo-áci-
do acético al 1% a diversos intervalos de tiempo duran-
te un período de 30 días y el contenido en aspirina y
ácido salicílico de cada muestra se midió por la técni-
ca de espectrofotometría ultravioleta. Se emplearon las
10 bandas absorción a 278 nm para la aspirina y el ácido
salicílico respectivamente.

 La tabla siguiente muestra el efecto es-
tabilizador que tiene los derivados de alcohol poliva-
lente bloqueado en soluciones de ácido acetilsalicílico
15 fluido que han sido almacenadas durante treinta días a
las tres temperaturas indicadas. Los resultados mues-
tran el notable efecto estabilizador que tienen el me-
toxipolietilenglicol 550 y el acetato de polietilengli-
col 400 en ácido acetilsalicílico en comparación con la
20 mezcla de polietilenglicoles no bloqueados. Más digna
de atención es la comparación de ácido acetilsalicílico
en polietilenglicoles a 45º C, un ácido acetilsalicílico
en una mezcla de polietilenglicoles a 45º C. Se deterioró
completamente una cuarta parte de ácido acetilsalicílico
25 en la mezcla de polietilenglicoles no bloqueados mientras
que no fue notada virtualmente deterioración en el medi-
camento en acetato de polietilenglicol 400.

4-4-74.

Temperatura	Mezcla de polietilen- glicoles no bloqueados ¹	Metoxipolietilen- glicol 550	Acetato de polietil- englicol 400
40	98,3	99,5	99,0
260	90,0	98,5	99,0
450	73,5	91,3	99,0

¹ Mezcla de polietilenglicol : PEG 400:1540:6000 = 27:31:42





El efecto estabilizador de los derivados del alcohol polivalente bloqueado de este invento se muestran adicionalmente en las Figuras 4-6. La Figura 4 es una representación gráfica del porcentaje de ácido salicílico formado durante un período de tiempo hasta de 30 días para una composición de ácido acetilsalicílico en una mezcla de polietilenglicoles no bloqueados a 40, 26 y 45°C. Lo más notable es la descomposición acusada de ácido acetilsalicílico a ácido salicílico que ocurre a 45°C.

La Figura 5 es del mismo tipo de representación gráfica que la Figura 4, excepto que muestra la descomposición de ácido acetilsalicílico en metoxipolietilenglicol 550. El gráfico muestra que la velocidad de deterioración o transesterificación de ácido acetilsalicílico a ácido salicílico se reduce sustancialmente en el derivado de alcohol polivalente bloqueado. Incluso se imparte un mayor grado de estabilización en un medio disolvente de acetato de polietilenglicol 400 como muestra la Figura 6, en donde no se observó virtualmente de deterioración a 40, 26 y 45°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 13 de Abril de 1973, bajo el No 350.716, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre

4-4-74.



Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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:

5
10
15
19

1a.- Un método para preparar una composición líquida estable de ácido acetilsalicílico que se forma mezclando ácido acetilsalicílico con un alcohol polivalente, en donde al menos uno de los protones de los grupos OH de dicho alcohol polivalente se reemplaza por un grupo de bloqueo, de forma que se impida la transesterificación entre dicho alcohol polivalente bloqueado y dicho ácido acetilsalicílico.

2a.- El método de la reivindicación 1a, en donde dicho grupo de bloqueo es alcoholacilo inferior, arilacilo, aralcoholacilo inferior, alcoholo inferior, arilo o aralcoholo inferior.

3a.- El método de las reivindicaciones

4-4-74.

De



1ª y 2ª, en donde dicho alcoholacilo inferior es formi-
lo, acetilo, propionilo, o butirilo, y en donde dicho
alcohol inferior es metilo, etilo, propilo, t-propilo,
butilo o t-butilo.

5 4ª.- El método de la reivindicación 1ª,
en donde dicho alcohol polivalente es polialcoholengli-
col, poli(α, ω)-alcoholendiol, alcoholendiol o alcoholen-
triol.

10 5ª.- El método de la reivindicación 4ª,
en donde dicho polialcoholenglicol es polietilenglicol,
polipropilenglicol, polibutilenglicol o poliisobutilen-
glicol.

15 6ª.- El método de la reivindicación 1ª,
en donde dicho alcohol polivalente bloqueado es acetato
de polietilenglicol, acetato de polipropilenglicol, me-
toxipolietilenglicol o metoxipolipropilenglicol.

20 7ª.- El método de la reivindicación 1ª,
en donde el alcohol polivalente bloqueado se emplea en
cantidades de 40% a 99% en peso para 60-0,1% en peso de
dicho ácido acetilsalicílico.

8ª.- El método de la reivindicación 1ª,
en donde dicho alcohol polivalente bloqueado es acetato
de polietilenglicol.

25 9ª.- El método de la reivindicación 1ª,
en donde dicho alcohol polivalente bloqueado es metoxieti

4-4-74.

Key



lenglicol.

10a.- Un método para preparar una composición líquida estable de ácido acetilsalicílico.

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

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

Madrid,

P. A.

Alberto de Lizaso
P. A. 1974

4-4-74.

G.D.S.

Ag

10 AB
10 APR 1954
RESEARCH CORPORATION

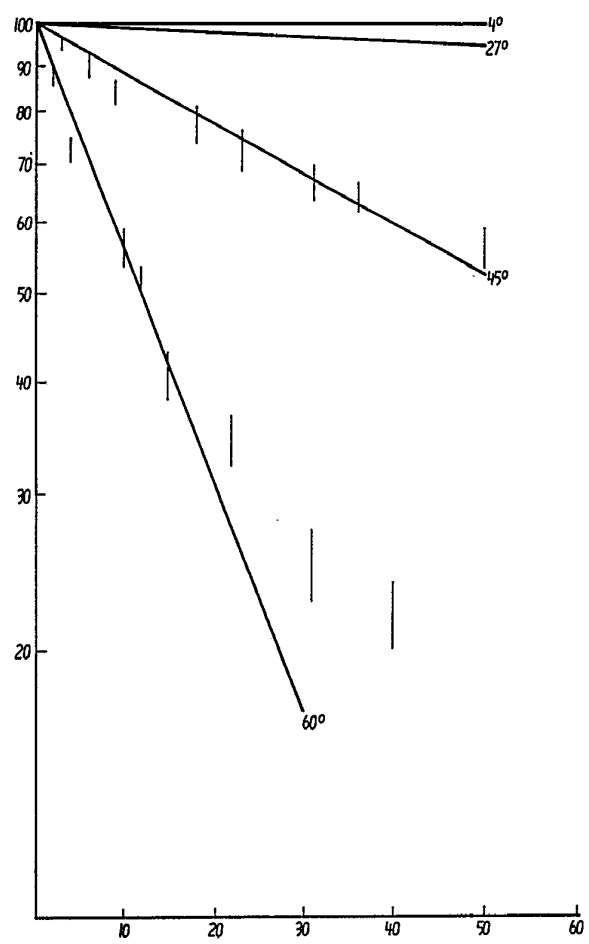


FIG.1

Handwritten signature

PT 2154
10 APR 1954
RESEARCH CORPORATION
RIVINGTON N.J.

FIG. 2a

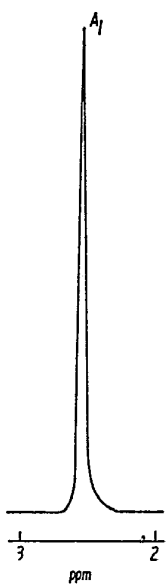


FIG. 2b

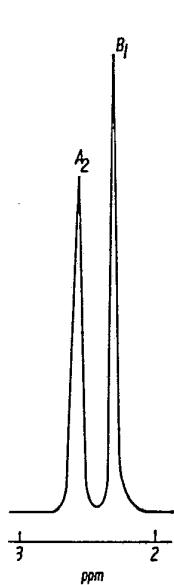


FIG. 3a

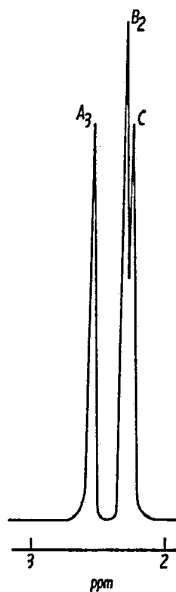
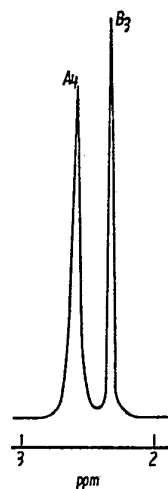
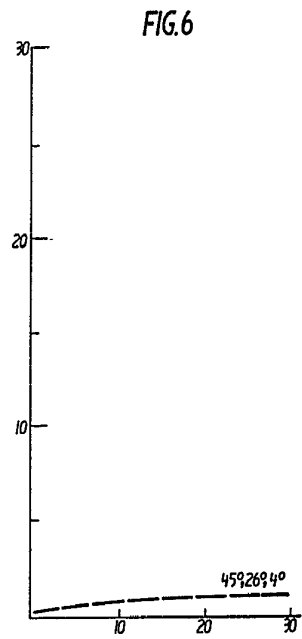
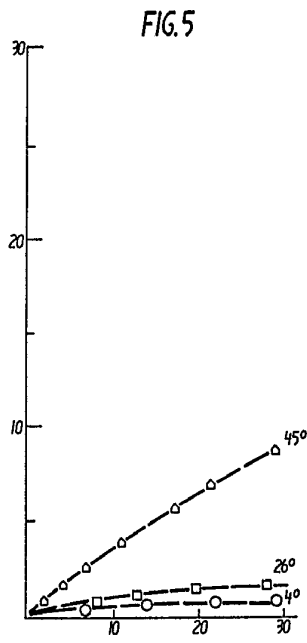
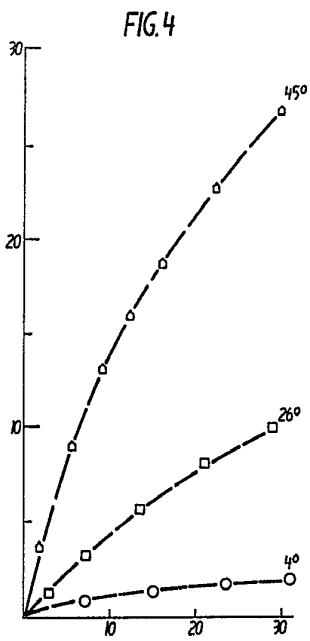


FIG. 3b



RESEARCH CORPORATION
RIVINGTON N.J.
[Signature]

P. 11110
10 2 1948
174



Handwritten signature