

430174

26



P.- 58.576

H12323 Cas 11
o/4428 03/PG

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

a nombre de SOCIÉTÉ D'ÉTUDES ET D'EXPLOITATION DE MARQUES ET
BREVETS "S.E.M.S."

sociedad anónima francesa

establecida en 6^{ter}, Rue Denis Papin, 92600 Asnières,
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE MONOACETILSALICILATO DE
METFORMINA"

(Clase Internacional C07c)

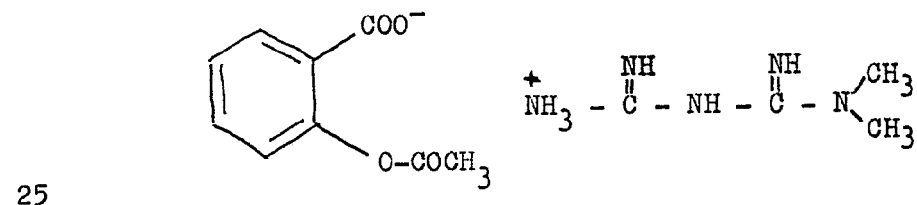
TO 2-18-18
26 021 4974
11-2-18

El presente invento se refiere a la preparación de un nuevo producto, a saber el acetilsalicilato de metformina, útil en terapéutica como agente hipoglicémico.

5 Se sabe que la metformina y el ácido acetilsalicílico son sustancias conocidas y utilizadas, cada una de ellas, en terapéutica. Se sabe igualmente que la patente belga 568.513, que sugiere un cierto número de sales por adición de ácidos de la metformina
10 utilizables en terapéutica, en particular el salicilato, preconiza como sal por adición preferida el clorhidrato de metformina.

Se ha encontrado de manera sorprendente que el acetilsalicilato de metformina tenía propiedades
15 diferentes de las que posee la mezcla de los dos ingredientes activos, por un lado, y de las del clorhidrato y salicilato de metformina, por otro lado.

Por la expresión acetilsalicilato de metformina se entiende aquí la sal monoacetilsalicílica de
20 la metformina, de fórmula





que proviene de la salificación de un mol de metformina base con un mol de ácido acetilsalicílico.

5 El procedimiento de preparación de esta sal está caracterizado porque se hace reaccionar, en solución en un disolvente conveniente, preferentemente acetona, cantidades sensiblemente equimoleculares de metformina base purificada y de ácido acetil-salicílico, y porque se recoge el precipitado de sal que se ha formado.

10 La metformina base purificada utilizada en el procedimiento según el invento se obtiene en general por paso, sobre una columna intercambiadora de iones que comprende una resina aniónica, de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5, HCl$).

15 El presente invento concierne igualmente a los nuevos medicamentos, utilizables por vía oral o parenteral, que contienen la nueva sal de metformina; dichos nuevos medicamentos pueden comprender, evidentemente, además del acetilsalicilato de metformina,
20 otros compuestos farmacéuticamente activos conocidos y los ingredientes habitualmente empleados para la confección de los medicamentos.

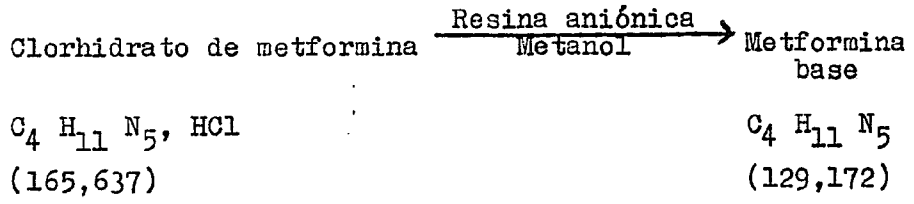
25 El ejemplo siguiente describe de manera no limitativa un procedimiento de preparación del acetilsalicilato de metformina a partir del clorhidrato de

26 OCT 1974

metformina (siendo la metformina base un producto no vendido en el comercio, ya que es inestable).

A) Preparación de metformina base.

La preparación de la metformina base se efectúa a partir del clorhidrato de metformina, por paso de una solución metanólica de esta última sal sobre una resina aniónica. El ácido clorhídrico es retenido sobre esta resina mientras que el eluato comprende la metformina base. El secado de este eluato permite obtener la metformina base al estado sólido.



Se han utilizado:

- clorhidrato de metformina : 3.000 g (18,1 moles)
- metanol : 242 litros
- solución al 4% de carbonato de sodio : 100 litros
- agua desmineralizada : 500 litros
- resina Duolite A 101 D : 25 kg.

La columna de intercambio tenía una capacidad de 40 litros y una altura útil de 1,50 metros.

El modo de trabajo comprende las diferentes



26 OCT. 1974

etapas siguientes:

- Colocación de la resina en la columna, con la ayuda de agua desmineralizada;
- 5 - Regeneración de la resina (que se encuentra en la forma de Cl) por paso de la solución de carbonato de sodio y luego enjuagado con agua desmineralizada hasta que el eluato se vuelva neutro;
- Enjuagado de la columna por 100 litros de metanol con 2 % de agua;
- 10 - Preparación de la solución de clorhidrato de metformina en 82 ml de metanol con 2 % de agua;
- Paso de esta solución sobre la resina, con control del contenido de cloruros del eluato recogido (≤ 50 p.p.m. con relación a la solución);
- 15 - Enjuagado de la columna con 60 litros de metanol con 2 % de agua y reunión del eluato correspondiente al precedente. Eluato total: 142 litros de solución de metformina base;
- Concentración hasta sequedad del eluato total, en vacío y con una temperatura exterior de 40°C, que puede subir hasta 60°C al final de la concentración para eliminar la totalidad del agua.
- 20
- 25 Esta operación de concentración debe efectuarse sin demora en razón de la inestabilidad de la metformina base, todavía más marcada en disolución.



26 OCT. 1974

5 Cuando se ha eliminado todo el disolvente, la metformina se densifica en la forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento del orden de 99% de la teoría). Esta metformina base seca será llevada igualmente a salificación de modo inmediato. Puede contener todavía 1% de clorhidrato de metformina, sin ningún inconveniente para las ulteriores operaciones.

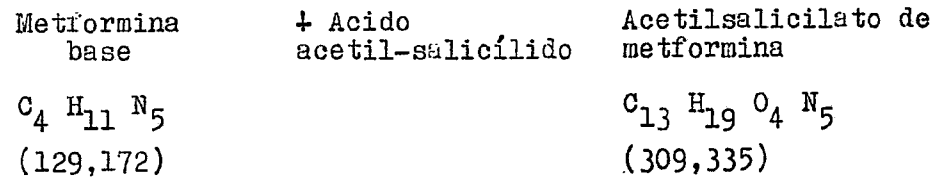
10 El metanol es recuperado a partir del producto destilado.

- Enjuagado de la resina con 100 litros de agua desmineralizada y recuperación del metanol arrastrado por este enjuagado.

15 En esta etapa la columna está dispuesta para una nueva operación volviendo a empezar por la regeneración.

B) Preparación de la sal con el ácido acetil-salicílico

20 La metformina base es salificada con ácido acetil-salicílico en el seno de la acetona.



25 Se han utilizado:

26



- metformina base recientemente preparada : 18 moles
- ácido acetilsalicílico : 18 moles
- acetona : 120 litros

5 La reacción se ha desarrollado del siguiente modo:

- Puesta en solución de la metformina base, en el reactor de concentración, con 10 litros de acetona, agitando. Filtración sobre coadyuvante de filtración con una pequeña cantidad de producto insoluble coloreado (constituido principalmente por clorhidrato de metformina no recuperado);

10 - Adición inmediata al producto filtrado, con agitación del ácido acetilsalicílico en estado sólido.

15 Precipita el acetilsalicilato de metformina, Puede ocurrir que esta preparación se produzca antes de que se haya pasado completamente a disolución; esto carece de consecuencias ulteriores.

20 La agitación se prosigue durante 15 minutos después del comienzo de la precipitación.

- Almacenamiento en cámara fría de la solución que contiene el acetilsalicilato de metformina precipitado;

25 - Filtración para recoger el acetilsalicilato de metformina, y luego enjuagado con 4 veces 5 litros de acetona cada vez y filtración máxima con succión. Re

26 OCT 1974

cuperación de la acetona a partir del producto filtrado;

Secado en estufa ventilada, regulado a 40°C.

5 Se obtienen así 5 kg o un poco más, de acetilsalicilato de metformina en forma de un polvo blanco fino, o sea con un rendimiento global de aproximadamente 90% con relación a la cantidad que se puede calcular teóricamente a través de la cantidad de clorhidrato de metformina empleada.

10 Las condiciones de trabajo anteriormente descritas no son limitativas; así, por ejemplo, se ha encontrado que un exceso de ácido acetilsalicílico, hasta de 10% en peso, no altera en nada la calidad del producto final obtenido.

15 El acetilsalicilato de metformina tiene las características siguientes:

- es una sal anhidra;
- tiene una temperatura de fusión (en tubo capilar) de 141°C; se recordará que la temperatura de fusión de la metformina es de 110°C y la del clorhidrato de metformina es de 225°C;
- el análisis químico de los constituyentes muestra que éste comprende 1 mol de ácido acetilsalicílico por 1 mol de metformina,
- 25 - su espectro de infrarrojos (en aceite de

20/10/74

vaselina) ya no contiene las bandas a 2.500, 2.800, 1.600 y 1.300 cm^{-1} que son las del radical $-\text{COOH}$ libre del ácido acetilsalicílico. El acetilsalicilato de metformina es muy soluble en agua, proporcionando soluciones sensiblemente neutras.

Propiedades farmacológicas.

Las propiedades farmacológicas de la sal según el invento han sido estudiadas y han permitido determinar:

- 10 - que las DL_{50} , determinadas en un ratón de raza SWISS, eran las siguientes:
 - por vía oral : 2,5 g/kg;
 - por vía intraperitoneal : 1,25 g/kg;
- 15 - que el producto tenía una acción hipoglicémica sobre la diabetes aloxánica del conejo;
- que el producto tenía una acción cierta sobre la aglomeración de plaquetas, como lo muestra la tabla siguiente "(método de BORN: medición de la aglomeración de plaquetas en presencia de colágeno a 37°C con agitación constante, efectuada en el medidor de aglomeración)";
- 20 - que el producto atenúa considerablemente las deposiciones lipídicas arteriales que lleva aparejadas el colesterol en los conejos que reciben un régimen hipercolesterolémico.

25 Aplicaciones terapéuticas.



El acetilsalicilato de metformina puede ser utilizado en forma oral o parenteral.

5 En un individuo diabético, la dosis cotidiana deberá ser estudiada en función de la glicemia de dicho individuo.

En un individuo no diabético la posología será adaptada al enfermo tratado.

10 En general, las dosis diarias utilizables por vía oral están comprendidas entre 50 y 500 mg de sal según el invento. El acetilsalicilato de metformina tiene las aplicaciones terapéuticas siguientes:

- Regulación glicémica sin riesgo de accidentes hipoglicémicos;

15 - Permite tratar y prevenir las complicaciones vasculares (microangiopatía y macroangiopatía) de la diabetes;

20 - Permite prevenir y tratar las afecciones ateromatosas en todos los niveles y, en particular, como coadyuvante de tratamientos más específicos;

- Permite tratar, asociado o no con otras sales, la gota y la obesidad.

25

T A B L A

	<u>Tiempo de latencia</u>	<u>Intensidad</u>	<u>Velocidad</u>
Tampón	1,20	50	
<u>Aspégic:</u>			
5 x 10 ⁻³ M	2,15	19	5
2 x 10 ⁻³	1,10	38	13
10 ⁻² M			
Tampón	1	Curva próxima a 5 x 10 ⁻³ M	40
<u>Acetilsalicilato de metformina :</u>			
10 ⁻³ M	1,30	1,3	5
4 x 10 ⁻⁵	1,15	41	25
5 x 10 ⁻³ M			
2 x 10 ⁻³		Curva muy extendida	5
		30	

Rm Aspégic = acetilsalicilato de lisina.



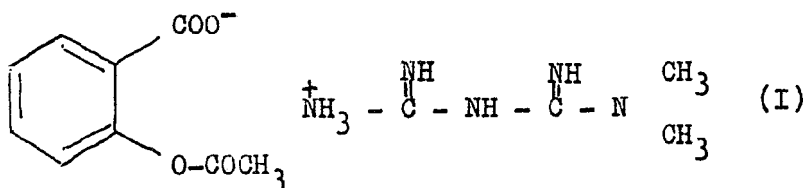


La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 19 de Septiembre de 1973, bajo el número 73.33647, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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:

1ª.- Procedimiento de preparación de monoacetilsalicilato de metformina, de fórmula



caracterizado porque se hacen reaccionar, en solución en un disolvente conveniente, preferentemente acetona, cantidades sensiblemente equimoleculares de ácido ace-

26 OCT 1974

5 tilsalicílico y de metformina base purificada obtenida por paso sobre una resina aniónica de intercambio de iones del clorhidrato de metformina disuelta en un disolvente conveniente, preferentemente una solución de metanol con 2% en peso de agua, y porque se recoge el precipitado formado.

2ª.- Procedimiento de preparación de monoacetilsalicilato de metformina.

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

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

Madrid,

26 OCT. 1974

P.A.

15

Fernando de Elizaburu
Por Poder

20

25