



ES	11	NUMERO	A 1
	12	FECHA DE PRESENTACION	
		954.712	
		30.12.76	

P.- 64.654

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
651.110 705.056	21.1.76 14.7.76	EE.UU. EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PRODUCIR UN COMPLEJO DE SALICILATO DE COLINA-CARBOXI-ALCOHILO INFERIOR-CELULOSA-METAL"		
71 SOLICITANTE (S)		
MUNDIPHARMA AG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Alban-Vorstadt 94, Postfach, 4006 Basilea, Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Ernest J. Sasmor		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5

10

15

20

El salicilato de colina es un compuesto analgésico bien conocido que tiene propiedades farmacológicas y terapéuticas deseables, como se ha descrito en la Patente de los EE.UU. Nº 3.069.321. El compuesto, sin embargo, posee una limitación inherente por ser altamente higroscópico, por lo que no es posible preparar formas de dosificación sólidas farmacéuticamente aceptables que sean útiles para la administración oral en el curso de la terapia con salicilato de colina en seres humanos y animales. Aunque el salicilato de colina cristalino, que funde a aproximadamente 50°C, es conocido, sus propiedades higroscópicas son tales que cantidades traza de humedad son suficientes para reducir el compuesto cristalino al estado líquido, y cualquiera que sea la intensidad de los esfuerzos para eliminar la humedad absorbida, el producto permanece en estado líquido, por lo que no puede ser utilizado para la preparación de formas de dosificación sólidas estables para uso farmacéutico.

25

30

Se han realizado muchos esfuerzos para preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas de salicilato de colina. Así, la Patente de los EE.UU. Nº 3.297.529 proporciona mezclas de salicilato de colina y sulfato magnésico para obtener un producto sólido. La Patente de los EE.UU. Nº 3.326.760 se refiere a la formación de un producto absorbido con poli(ácido galacturónico). La patente de los EE.UU. Nº 3.759.980 se refiere a la formación de un compuesto químico de salicilato

1 de colina y salicilato magnésico, que es un sólido. Sin
embargo, ninguno de los métodos descritos como capaces
de resolver el problema de proporcionar salicilato de co-
lina en formas de dosificación unitarias sólidas y esta-
5 bles como se ha descrito arriba, ha demostrado hasta
ahora ser farmacéuticamente satisfactorio. Una forma de
dosificación unitaria sólida que proporcione una canti-
dad terapéuticamente suficiente de salicilato de colina
para los fines terapéuticos requeridos y que permanezca
10 además estable durante períodos de tiempo suficientemen-
te largos para permitir la comercialización de la misma,
no se ha hecho comercialmente asequible todavía.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 Hablando en términos generales, de acuerdo con
la presente invención el salicilato de colina se estabi-
liza en forma sólida por mezclado del mismo con la sal
de salicilato de un metal que tenga una valencia de al
20 menos 2. Los salicilatos metálicos preferidos son los
de aluminio, bismuto, calcio y magnesio. La proporción
molar del salicilato de colina al salicilato metálico
está comprendida preferiblemente entre aproximadamente
0,8:1 y aproximadamente 1,2:1. Lo más preferible es que
25 el salicilato de colina y el salicilato metálico se uti-
licen en cantidades equimolares.

De acuerdo con una realización preferida de la
presente invención, se añade carboximetilcelulosa a la
mezcla del salicilato de colina y el salicilato metáli-
30 co. Se ha encontrado que la adición de la carboximetil-

1 celulosa tiene el efecto de duplicar prácticamente la
vida de almacenamiento de la mezcla simple. Hay un am-
plio intervalo en la cantidad de carboximetilcelulosa
que puede añadirse para conseguir el efecto de estabili-
5 zación. Preferiblemente, la cantidad de carboximetilce-
lulosa a añadir está comprendida entre aproximadamente
2,5% en peso y aproximadamente 25% en peso; siendo pre-
feridas las cantidades más pequeñas cuando están presen-
tes bajos niveles de hidratación de la mezcla y para ma-
10 ximizar los niveles de salicilato de colina de la compo-
sición.

De acuerdo con otra realización de la presen-
te invención, se forma un nuevo compuesto complejo a
partir de colina, ácido salicílico, ion metálico y car-
boximetilcelulosa. Si bien este complejo puede contener
15 amplias proporciones de sus restos componentes, salici-
lato de colina, ion metálico y carboximetilcelulosa, su
composición es homogénea, reproducible y constante, y se
ha encontrado que tiene una vida de almacenamiento en
20 forma sólida seca que excede de cuatro años, lo que des-
de el punto de vista comercial puede considerarse como
prácticamente indefinido. Así, la complejación del sa-
licilato de colina con un ion metálico y carboximetil-
celulosa da como resultado la formación de un compuesto
25 complejo sólido extremadamente estable, que es útil para
preparar formas de dosificación farmacéuticas sólidas,
y que permanece estable durante cuatro años como míni-
mo.

Además, los compuestos complejos formados en-
30 tre salicilato de colina, carboximetilcelulosa e ion me-

1 tático, como por ejemplo, magnesio, aluminio, calcio y
bismuto, pueden distinguirse de los compuestos sólidos
descritos en la técnica anterior y también de las mez-
5 clas simples de sus restos componentes, sobre la base
de su composición química así como de sus propiedades
químicas, físicas y farmacéuticas.

La diferencia entre las composiciones separa-
das es evidente por comparación de la solubilidad crítica
en disolventes polares del magnesio-carboximetilce-
10 lulosa-salicilato de colina, el nuevo compuesto comple-
jado, con la mezcla simple de salicilato de colina y sa-
licilato magnésico, con la mezcla simple de salicilato
de colina, salicilato magnésico, y carboximetilcelulo-
sa, y con el compuesto químico de la técnica anterior
15 de la patente de los EE.UU. 3.759.950, salicilato de co-
lina y de magnesio en disolventes polares.

Los datos de conductividad eléctrica determi-
nados para los compuestos están en concordancia excelen-
te con los datos de solubilidad crítica y establecen
20 que el compuesto formado, magnesio-carboximetilcelulo-
sa-salicilato de colina, es fundamentalmente diferente
del compuesto formado en la técnica anterior, salicila-
to de colina y de magnesio por el hecho de que aquél
tiene una estructura intramolecular de quelato en con-
25 traste con una estructura de enlaces de hidrógeno para
la molécula de la técnica anterior. Adicionalmente, la
conductividad eléctrica específica del compuesto forma-
do magnesio-carboximetilcelulosa-salicilato de colina,
se distingue de la simple mezcla de sus restos, los cua-
30 les a su vez se distinguen del compuesto formado con en-

1 laces de hidrógeno de la técnica anterior, salicilato
de colina y de magnesio.

5 Las proporciones del salicilato de colina, ion
metálico y carboximetilcelulosa necesarias para formar
el nuevo compuesto complejo de la presente invención
pueden variar dentro de un amplio intervalo. Preferible-
mente, la cantidad en peso de la carboximetilcelulosa
está comprendida entre aproximadamente 2,5% y aproxima-
damente 25%. La cantidad del salicilato de colina está
10 comprendida preferiblemente entre aproximadamente 40%
en peso y aproximadamente 95% en peso. La cantidad de
ion metálico está comprendida preferiblemente entre a-
proximadamente 2,5% y aproximadamente 35% en peso.

15 Si bien la totalidad de las composiciones de
la presente invención, es decir la mezcla de salicilato
de colina y salicilato metálico; la mezcla de salicila-
to de colina, un salicilato metálico y carboximetilce-
lulosa, y los nuevos compuestos complejos formados de
salicilato de colina, ion metálico y carboximetilcelu-
20 losa, proporcionan polvos estables, secos y que fluyen
libremente de salicilato de colina, los nuevos comple-
jos formados proporcionan el grado máximo de estabili-
dad en el transcurso de los períodos de tiempo de dura-
ción máxima. En todos los casos, los polvos secados son
25 útiles para preparar cápsulas, gránulos, tabletas y su-
positorios farmacéuticamente aceptables por métodos cono-
cidos en la técnica, y éstas nuevas composiciones de
polvo sólidas y secas de salicilato de colina pueden u-
tilizarse en cualquiera de estas formas de dosificación
30 para tratar seres humanos y animales.

1 Las nuevas formas de dosificación sólidas pre-
paradas con cualquiera de las mezclas simples, esto es,
la mezcla de salicilato de colina y salicilato magnési-
co y la mezcla de salicilato de colina, salicilato mag-
5 nésico y carboximetilcelulosa o con los compuestos com-
plejos de salicilato de colina-carboximetilcelulosa-ion
metálico formados proporcionan ventajas especiales de
conveniencia en la administración de salicilato de coli-
na; una tolerancia fisiológica excelente, con ausencia
10 virtual de reacciones secundarias y eficacia terapéuti-
ca superior evidenciada por un aumento rápido del nivel
de ion salicilato en la sangre de los seres humanos y
los animales después de la administración de tabletas,
cápsulas, gránulos o supositorios que contienen una can-
15 tidad terapéuticamente suficiente del compuesto formado
apropiado de salicilato de colina-carboximetilcelulosa-
ion metálico de aluminio, bismuto, calcio o magnesio.

La mezcla simple de salicilato de colina y sa-
licilato metálico se obtiene por mezclado de los com-
20 puestos químicos que la componen. Sin embargo, dado que
el salicilato de colina existe en estado seco solamente
durante un breve período de tiempo cuando se expone a
la atmósfera, la mezcla se obtiene preferiblemente for-
mando primeramente una solución concentrada de salici-
25 lato de colina, añadiendo el salicilato metálico, esto
es, el salicilato magnésico, y permitiendo después que
se evapore el disolvente. La mezcla con la carboximetil-
celulosa se prepara de la misma manera, p. ej., bien
sea por mezclado en seco de los ingredientes o por for-
30 mación de una solución de salicilato de colina, disolu-

1 ción de los ingredientes necesarios en ella, y evaporación del disolvente.

5 Los nuevos compuestos complejos de salicilato de colina que fluyen libremente se preparan formando primeramente una solución de carboximetilcelulosa y añadiendo después el componente de colina, el ácido salicílico y el ion metálico, como por ejemplo, el ion aluminio, bismuto, calcio o magnesio. Se deja que el compuesto de metal-carboximetilcelulosa-salicilato de colina formado se solidifique, después de lo cual se espesa el mismo y luego la masa se seca, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 40°C. Los polvos secos resultantes que comprenden el compuesto complejo formado de salicilato de colina-carboximetilcelulosa-metal, al ser analizados, dan resultados que están en concordancia satisfactoria con las cantidades teóricas de salicilato de colina, carboximetilcelulosa, y el ion metálico respectivo.

15 Los nuevos polvos, tanto las mezclas como el compuesto formado, retienen sus características de sólidos que fluyen libremente durante largos períodos de tiempo sin evidencia de descomposición. Las formas de dosificación sólidas, como por ejemplo, tabletas, cápsulas, gránulos o supositorios, preparadas con dichos polvos sólidos son estables y retienen también su eficacia durante un período de tiempo prolongado. Cuando 10 g de cualquiera de los compuestos formados de aluminio, magnesio, bismuto o calcio-carboximetilcelulosa-salicilato de colina se pone en una cápsula petri abierta y se expone a la atmósfera durante períodos prolongados, los

20

25

30

1 . polvos permanecen en su estado sólido original que flu-
ye libremente, sin descomposición. Cuando se formulan
en formas de dosificación sólidas farmacéuticamente a-
ceptables que se envasan y almacenan a las temperaturas
5 del medio ambiente, estas preparaciones farmacéuticas
son estables durante períodos que exceden de cuatro a-
ños.

Los iones metálicos preferidos para obtener
los nuevos polvos son iones de aluminio, bismuto, cal-
10 cio y magnesio aunque son útiles otros iones metálicos.
Debe advertirse que se requiere una valencia de al menos
dos para que el ion metálico entre en la formación de
los nuevos polvos sólidos de fácil fluidez. Puesto que
el producto se destina a uso terapéutico, la aptitud
15 del ion metálico está limitada por su seguridad y acti-
vidad. Así, no se utilizarían iones de mercurio o arse-
nico en este nuevo procedimiento u otro de tales iones
metálicos que tengan propiedades nocivas inherentes, que
afecten a la seguridad del paciente, y están también
20 específicamente excluidos.

El método general empleado para formar los
nuevos complejos del presente invento se ilustra con de-
talle a continuación.

Es bien conocido que la carboxi-metil-celulosa
25 es insoluble en agua en forma ácida seca. Es necesario
que la carboxi-metil-celulosa ácida sea convertida en
una solución acuosa y esto puede conseguirse disolvien-
do en agua, las sales metálicas usuales de la carboxi-
metil-celulosa, como por ejemplo, la carboxi-metil-celu-
30 losa sódica o potásica en la concentración deseada, y

1 luego separando el ion solubilizante, es decir, el ion
sodio o potasio por medio de una columna cambiadora á-
cida como es bien conocido en la técnica. La composi-
ción exacta de la columna cambiadora de iones ácida ni
5 es esencial ni crítica puesto que es útil para este fin
cualquiera de las resinas cambiadoras de iones metáli-
cos, que se emplean para separar iones de sodio y pota-
sio de una solución. Las resinas de cambio iónico que
son conocidas en la técnica como polímeros de poliesti-
10 reno sulfonado y que son resinas de poliamida reticula-
das que se conocen en el comercio por el nombre comer-
cial de "Amberlite", o más particularmente como resinas
Amberlite IR ó Amberlite IR-120, las cuales son comer-
cializadas por Rohm-Haas, de Filadelfia, Pensilvania.
15 Resinas del mismo tipo son comercializadas también por
otras empresas químicas con nombres comerciales diferen-
testes, los cuales son bien conocidos en la técnica, y
algunas de estas resinas, junto con los procedimientos
para su preparación, se describen en la Patente de los
20 EE.UU. 2.402.384. Estas resinas se utilizan en la forma
hidrógeno, de la manera que es bien conocida en la téc-
nica en orden a separar los iones de sodio y/o potasio.

Por vía de ilustración, se añade un peso mole-
cular gramo de bicarbonato de colina a la solución acuo-
25 sa preparada de carboximetilcelulosa obtenida como pro-
ducto eluido procedente de la columna de intercambio de
iones ácidos después de la separación de los iones so-
dio o potasio, y se agita el todo mientras que se ca-
lienta moderadamente la mezcla a aproximadamente 70°C.
30 Se continúa la agitación durante aproximadamente una

1 hora o hasta que no se observa efervescencia. Se determina luego el pH de la mezcla y éste estará comprendido dentro del intervalo de pH 7 a pH 7,8, con un valor de pH medio de 7,4.

5 Preferiblemente, se añaden luego tres pesos moleculares gramo de ácido salicílico a la solución de bicarbonato de colina-carboximetilcelulosa mientras que se agita, y la mezcla se calienta moderadamente manteniendo el calor a aproximadamente 55°C, durante una hora. Cuando se ha añadido la totalidad del ácido salicílico y se ha obtenido la solución, se deja que la mezcla vuelva a la temperatura ambiente y se añade un peso molecular gramo del donador del ion metálico. La adición del compuesto donador del ion metálico se efectúa con agitación energética mientras que la temperatura se incrementa de nuevo a aproximadamente 70°C. Cuando la totalidad del compuesto donador del metal se ha incorporado en la mezcla y la solución es transparente, se detiene la agitación y la carga se deja aparte para que solidifique durante una noche. Después de permanecer en reposo, la masa se ha vuelto espesa y el todo se seca luego durante aproximadamente un período de 24 horas en una estufa ajustada a 80°C. El material esencialmente seco resultante se pulveriza y después se seca adicionalmente en la estufa de vacío a una temperatura de aproximadamente 40°C y a una presión de 2 mm de Hg, hasta peso constante. El polvo seco así obtenido es el compuesto metal-salicilato de colina-carboximetilcelulosa, el cual es estable y posee propiedades excepcionales y reproducibles útiles para preparar formas de dosificación sólidas tales como

20

25

30

1 cápsulas, tabletas, gránulos y supositorios que contie-
nen una cantidad terapéuticamente suficiente del ingre-
diente activo arriba descrito.

5 El compuesto donante del ion metálico arriba
descrito proporciona una fuente de ion metálico, y para
este fin se prefieren los compuestos donantes siguien-
tes:

(a) Como fuente de iones aluminio:

10 isopropóxido de aluminio e hidróxido de alumi-
nio;

(b) como fuente de iones magnesio:

hidróxido magnésico y etóxido magnésico;

(c) como fuente de iones bismuto:

15 citrato de bismuto, fosfato de bismuto o hi-
dróxido de bismuto;

(d) como fuente de iones calcio:

hidróxido cálcico, carbonato cálcico, bicar-
bonato cálcico.

20 Cuando se prepara el salicilato de colina in
situ, entonces puede sustituirse el bicarbonato de coli-
na por cloruro de colina, carbonato de colina o cual-
quier otra sal soluble de colina en cantidad molecular
equivalente como se ha descrito arriba. Los nuevos pol-
vos sólidos de salicilato de colina se pueden obtener
25 también cuando se añade salicilato de colina a la solu-
ción de carboximetilcelulosa antes de la adición del ion
metálico.

30 Los polvos secos del complejo obtenido por el
presente procedimiento son blancos, fluyen libremente
y son estables, teniendo propiedades físicas y químicas

1 renroductibles. El análisis de los compuestos respecti-
vos (siendo la proporción molar de colina:salicilato:me-
tal 1:3:1) es el siguiente: el compuesto aluminio-salici-
lato de colina-carboximetilcelulosa contiene sustancial-
5 mente 5,1 por ciento de ion aluminio; 91,65 por ciento
de salicilato de colina y 3,25 por ciento de carboxime-
tilcelulosa; el compuesto magnesio-salicilato de colina-
carboximetilcelulosa contiene sustancialmente 3,0 por
ciento de ion magnesio, 92,3 por ciento de salicilato
10 de colina, y 5,16 por ciento de carboximetilcelulosa;
el compuesto calcio-salicilato de colina-carboximetil-
celulosa contiene 4,35 por ciento de calcio, 91 por cien-
to de salicilato de colina y 4,65 por ciento de carboxi-
metilcelulosa; y el compuesto bismuto-salicilato de co-
15 lina-carboximetilcelulosa contiene 27,28 por ciento de
bismuto, 49,5 por ciento de salicilato de colina y 21,2
por ciento de carboximetilcelulosa.

 Cuando se desea utilizar los nuevos compuestos
complejos en el tratamiento de seres humanos y animales
20 para conseguir un efecto analgésico, antipirético o anti-
inflamatorio, y para elevar los niveles de salicilato
en sangre, entonces se puede administrar una cantidad
terapéuticamente suficiente del nuevo compuesto apropia-
do a los seres humanos y los animales en la forma de do-
25 sificación de una tableta, gránulo, cápsula o suposito-
rio. Si bien la concentración de dosificación unitaria
preferida de los nuevos complejos secos respectivos de
salicilato de colina-carboximetilcelulosa-ion metálico
en la forma de dosificación de tableta, cápsula, grá-
30 nulo o supositorio es una cantidad suficiente del com-

1 puesto respectivo formado para proporcionar aproximada-
 mente 250 mg de resto salicilato por dosis unitaria o
 aproximadamente 339 mg de compuesto aluminio-salicilato
5 de colina-carboximetilcelulosa; 370 mg de compuesto mag-
 nesio-salicilato de colina-carboximetilcelulosa; 395 mg
 de compuesto calcio-salicilato de colina-carboximetilce-
 lulosa y 693 mg de compuesto bismuto-salicilato de coli-
 na-carboximetilcelulosa. El intervalo de concentraciones
10 por dosis unitaria es de 0,1 g de dicho compuesto acti-
 vo respectivo por dosis unitaria a 1,0 g del compuesto
 activo seleccionado por dosis unitaria. La concentración
 de dosificación exacta requerida depende del objetivo te-
 rapéutico a conseguir y de las necesidades del paciente
 individual.

15 La preparación de tabletas se consigue por mez-
 clado de la cantidad apropiada del ingrediente activo
 seleccionado, p.ej. la mezcla de salicilato de colina y
 salicilato magnésico o la mezcla de salicilato de coli-
 na, salicilato magnésico y carboximetilcelulosa o el com-
20 plejo de salicilato de colina-ion metálico-carboximetil-
 celulosa, con un diluyente, tal como lactosa, sacarosa,
 almidón, povidone o cualquier otro diluyente farmacéuti-
 camente aceptable para tabletas, y añadiendo a esta mez-
 cla un aglutinante y un lubricante para tabletas, selec-
25 cionándose dichos aglutinante y lubricante para table-
 tas de entre el grupo de aglutinantes para tabletas y
 lubrificantes para tabletas farmacéuticamente aceptados
 tal como son bien conocidos en la técnica. La mezcla se
 granula después con alcohol etílico y se seca, y el ma-
30 terial granular secado se comprime después en tabletas

1 farmacéuticas de tamaño y forma apropiados.

Un procedimiento alternativo de preparación de tabletas consiste en mezclar la cantidad apropiada del ingrediente activo seleccionado descrito arriba con un diluyente para tabletas farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, sacarosa, almidón, o microcelulosa cristalina, comprimir después la mezcla en tabletas secas de acuerdo con un método conocido en la técnica tal como martilleo, y triturar luego la tableta martilleada así formada para obtener un polvo granular con un tamaño de partícula no mayor que 1,19 mm, comprimiento finalmente dicho polvo granular en tabletas farmacéuticamente aceptables de tamaño y forma adecuados.

Las cápsulas se preparan por llenado de cápsulas apropiadas, bien sea con el ingrediente activo exclusivamente, o bien mezclado con un diluyente. Para este propósito se pueden utilizar diluyentes tales como los que se han descrito arriba.

Puede ser deseable administrar los gránulos obtenidos en el procedimiento de fabricación de las tabletas, pero antes de la compresión final en tabletas, como una forma de dosificación, en cuyo caso, la concentración del ingrediente activo seleccionado se ajusta sobre la base de una dosis unitaria de 5 gramos o un peso tal que pueda ser administrado convenientemente en una dosis unitaria clásica.

Los supositorios se preparan por mezclado del ingrediente activo seleccionado con un peso apropiado de manteca de cacao o polioxietilenglicol que tenga un peso molecular mayor que 1500 o en una base para supo-

1 sitorios compatible y farmacéuticamente aceptable. Los
supositorios se conforman luego para darles la forma
de dosificación bien conocida, y se administran en una
unidad de peso a fin de conseguir el cambio deseado.

5 Cuando todas las formas de dosificación sólidas
arriba indicadas que contienen los nuevos compues-
tos se utilizan en la terapia de seres humanos y anima-
les, aquéllas pueden administrarse de una a seis veces
al día en la concentración de dosificación suficiente
10 para lograr la dosis diaria terapéutica deseada.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

15 Los ejemplos que siguen se dan para ilustrar
adicionalmente la presente invención. Sin embargo, debe
entenderse que el alcance de la invención no está limi-
tado por los detalles específicos de los ejemplos.

EJEMPLO 1

20 En un matraz de reacción adecuado, se pone
una solución de 165 g de bicarbonato de colina disuel-
to en 500 cm³ de agua, y se añaden a dicha solución
138 g de ácido salicílico, en pequeñas porciones, con
25 agitación constante hasta que cesa el desprendimiento
de burbujas del dióxido de carbono. La solución de sali-
cilato de colina así formada se concentra de tal modo
que la concentración de salicilato de colina es al me-
nos 90 por ciento en peso referida a la solución y no
30 haya más de 10 por ciento de agua presente. Se añaden

1 a esta solución 300 g de salicilato magnésico anhidro,
y se agita la mezcla. Se forma pronto una masa semejan-
te a una pasta, la cual se esparce luego sobre una su-
perficie de vidrio para que se seque. En cuestión de
5. unas cuantas horas se obtiene un material sólido duro
que se pulveriza para dar un polvo fino y es útil para
la preparación de tabletas, cápsulas, gránulos y supo-
sitorios a fin de proporcionar salicilato de colina en
formas de dosificación unitaria sólidas.

10 El material sólido formado que contiene sali-
cilato de colina es una mezcla que puede separarse en
sus partes componentes por tratamiento, por ejemplo,
con agua.

15 EJEMPLO 2

En lugar del salicilato magnésico utilizado
como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior, pueden em-
plearse como sustitutivos, en cantidades equimolares,
20. salicilato de aluminio, hidroxisalicilato de aluminio,
salicilato de bismuto y/o salicilato cálcico. Es impor-
tante que la sal de salicilato metálico utilizada sea
anhidra y esté sustancialmente exenta de impurezas. La
mezcla resultante es un polvo que fluye libremente, ú-
til para preparar formas de dosificación farmacéuticas
25 sólidas que contienen salicilato de colina.

EJEMPLO 3

30 A una solución acuosa de salicilato de colina

1 que contiene al menos 90% en peso de salicilato de colina se añade una proporción equimolar de hidroxisalicilato de aluminio anhidro con agitación constante, con lo
5 que se obtiene una masa blanda semejante a masilla de vidrieros. Se añade a esta mezcla carboximetilcelulosa desde 2,5 por ciento a 25 por ciento en peso de la suma aritmética de los pesos de salicilato de colina e hidroxisalicilato de aluminio presentes en la masa blanda, mientras que se está batiendo la mezcla. La masa
10 blanda se endurece rápidamente y puede pulverizarse para dar un polvo fino. La mezcla sólida seca resultante es un polvo seco y estable que fluye libremente, que es útil en la preparación de formas de dosificación sólidas farmacéuticamente aceptable de salicilato de colina.

15 En lugar del hidroxisalicilato de aluminio utilizado arriba se puede emplear como sustitutivo, en proporciones equimolares, una cualquiera o una mezcla de las sales metálicas anhidras siguientes: salicilato de aluminio, salicilato magnésico, salicilato de bismuto y salicilato cálcico, siendo las etapas restantes iguales.
20

En lugar de la carboximetilcelulosa que se ha utilizado arriba pueden emplearse como sustitutivos, en partes iguales en peso, carboxietilcelulosa o carboxipropilcelulosa, o mezclas de éstas, siendo las etapas
25 restantes iguales.

Si bien el intervalo preferido de concentración de la cantidad de la carboxialcohilo inferior-celulosa respectiva o mezclas de éstas que se han descrito
30 arriba es de 2,5 por ciento a 25 por ciento en peso, un

1 intervalo óptimo en peso del componente de celulosa a
añadir es de 2,5 por ciento a 5 por ciento; en peso,
con un intervalo de concentración preferido comprendido
entre 3 por ciento y 4 por ciento en peso. La cantidad
5 exacta de carboxialcohol (preferiblemente metil)celulosa
a añadir dependerá de la cantidad de agua presente en
la mezcla. Así, cuando la concentración de agua en la
solución es 10 por ciento o mayor, en peso, entonces se
utilizará el intervalo superior comprendido entre 15
10 por ciento y 25 por ciento en peso de carboxialcohol-ce-
lulosa, pero cuando la cantidad de agua esté comprendida
entre 10 por ciento y 15 por ciento en peso, entonces
el peso del componente de carboxialcohol-celulosa a aña-
dir estará comprendido entre 5 por ciento y 15 por cien-
15 to en peso, y cuando la cantidad de agua sea menor que
10 por ciento en peso, entonces el intervalo en la can-
tidad de carboxialcohol-celulosa utilizada estará com-
prendido entre 2,5 por ciento y 5 por ciento en peso.

EJEMPLO 4

Aproximadamente 1 litro de una solución al 4
por ciento de sodio-carboximetilcelulosa se cicla a tra-
vés de una columna que contiene una resina de intercam-
25 bio de ion ácida, como por ejemplo, Amberlite-IR-120H,
para eliminar el ion sodio de la solución. La solución
eluida de carboximetilcelulosa contiene ahora aproxima-
damente 75 por ciento en peso de materia sólida, y una
cantidad suficiente de dicha solución eluida para pro-
30 porcionar 33 g de carboximetilcelulosa se mezcla con

1 una proporción equimolar de hidroxisalicilato de alumi-
nio y se agita la mezcla, mientras que se calienta mo-
deradamente. Se elimina el agua por destilación a vacío,
y se pulveriza el material sólido seco resultante. El
5 material seco contiene el disalicilato-carboximetilce-
lulosa-aluminio formado, y puede utilizarse para formar
un polvo sólido y estable que fluye libremente, de sali-
cilato de colina para uso farmacéutico.

10 EJEMPLO 5

A una solución acuosa de salicilato de colina
que contiene 9 g de salicilato de colina disueltos en
10 g de solución, se añade una proporción equimolar de
15 disalicilato-carboximetilcelulosa-aluminio anhidro, con
lo que se forma una masa sólida, semejante a una pasta,
la cual se extiende después en capas delgadas para se-
carla al aire. La materia sólida resultante se tritura
luego para dar un polvo fino que fluye libremente, el
20 cual es estable y no higroscópico, y es útil para pre-
parar formas de dosificación sólidas farmacéuticamente
aceptables que contienen salicilato de colina como el
ingrediente activo.

25 EJEMPLO 6

Aproximadamente 4,5 litros de una solución
al 4 por ciento de sodio-carboximetilcelulosa se cicla
a través de una columna que contiene una resina de in-
30 tercambio de ion ácida, como por ejemplo, Amberlite-IR-

1 120H, para eliminar el sodio. La solución eluida de car-
boximetilcelulosa en agua contiene aproximadamente 0,75
por ciento en peso de materia sólida. Una cantidad su-
ficiente de esta solución eluida para proporcionar 32,7
5 g de carboximetilcelulosa se pone en un matraz de vi-
drio provisto de un agitador y una camisa de calenta-
miento. La solución de carboximetilcelulosa se calien-
ta moderadamente a aproximadamente 30°C, y se añaden
22,47 g de bicarbonato de colina en pequeñas porciones,
10 con agitación rápida. Se produce un desprendimiento e-
nérgico de burbujas cuando se añaden las porciones de
bicarbonato de colina, y la temperatura se eleva lenta-
mente a 70°C durante el proceso de adición. Cuando se
ha añadido la totalidad del bicarbonato de colina, se a-
15 gita la mezcla durante aproximadamente una hora mientras
que se calienta moderadamente, y después se deja enfriar
a la temperatura ambiente. El pH de la solución es apro-
ximadamente pH 7,4, con un intervalo que va desde pH 7,0
a pH 7,8. A esta solución, a la temperatura ambiente,
20 se añaden ahora 48 g de ácido salicílico en porciones
divididas con agitación constante. La mezcla se calien-
ta durante una hora, y luego se eleva la temperatura a
70°C y se añade una cantidad suficiente de isopropóxido
de aluminio para proporcionar 2,9 g de ion aluminio. Se
25 continúan la agitación y el calentamiento durante una
hora, al final de cuyo tiempo se deja la carga en repo-
so durante la noche.

Al día siguiente, la masa espesada se extien-
de en una capa delgada para que se seque, en una estufa
30 caliente a 80°C. Cuando el material se ha secado, se

1 pulveriza y se introduce después en una estufa de vacío
para continuar el proceso de secado a una temperatura de
40°C, y a un vacío de 72,5 cm, hasta que dos muestras
sucesivas no acusan pérdida de peso ulterior alguna. El
5 polvo secado se tritura entonces de nuevo, se compacta
y se envasa en frascos de vidrio. El compuesto formado
es aluminio-salicilato de colina-carboximetilcelulosa,
un polvo blanco que contiene 5,1 por ciento de aluminio,
91,65 por ciento de salicilato de colina y 3,25 por cien
10 to de carboximetilcelulosa. El polvo es insoluble en a-
gua y estable cuando se le expone al aire a la tempera-
tura ambiente.

En lugar del isopropóxido de aluminio descri-
to como una fuente del ion aluminio pueden emplearse
15 como sustitutivos gel seco de hidróxido de aluminio o
gel húmedo de aluminio en una cantidad suficiente para
proporcionar una cantidad equivalente de ion aluminio
como se ha indicado arriba.

20 EJEMPLO 7

A una solución acuosa de carboximetilcelulosa,
que contiene 16,3 g de carboximetilcelulosa, se añaden
166 g de bicarbonato de colina. La mezcla se agita y se
25 calienta hasta que cesa el desprendimiento de burbujas
de gas, y se añaden después 414,4 g de ácido salicílico.
Se calienta la mezcla moderadamente y se agita hasta
que la totalidad de los sólidos han pasado a la solución.
Se continúa la agitación mientras que se calienta a
30 70°C durante aproximadamente una hora y después de ello

1 se añaden 114,3 g de etóxido magnésico. Se agita la mezcla hasta que la totalidad del material sólido ha pasado a la solución, y se continúa el calentamiento durante una hora, dejando luego la mezcla aparte durante la noche.

5 Al día siguiente, la solución se seca hasta peso constante y el polvo seco se pulveriza. El compuesto formado es magnesio-salicilato de colina-carboximetilcelulosa, que contiene 2,5 por ciento de magnesio, 10 92,3 por ciento de salicilato de colina y 5,16 por ciento de carboximetilcelulosa. El polvo blanco seco es insoluble en agua y no higroscópico; es estable durante períodos de tiempo prolongados cuando se expone a la atmósfera.

15 En lugar del etóxido magnésico utilizado como un donante de ion magnesio, se pueden emplear como sustitutivo 61,78 g de hidróxido magnésico.

EJEMPLO 8

20 A una solución acuosa de carboximetilcelulosa que contiene aproximadamente 17 g de carboximetilcelulosa sobre una base anhidra, se añade un peso molecular gramo de bicarbonato de colina y 2 pesos moleculares gramo de ácido salicílico. La mezcla se agita hasta que se consigue la disolución completa, y se calienta suavemente a 70°C, con agitación, después de lo cual se añaden 398 g de citrato de bismuto, cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 1 peso molecular gramo de ion bismuto.

25

30

1 En lugar del citrato de bismuto, puede utili-
zarse cualquier sal soluble de bismuto como por ejemplo
cloruro de bismuto o fosfato de bismuto como donante del
ion bismuto. Cuando se ha añadido la totalidad del com-
5 puesto de bismuto, la mezcla se agita mientras que se
calienta hasta que resulta una solución clara, y des-
pués se deja aparte durante una noche a la temperatura
ambiente. El material se seca luego a vacío hasta peso
constante.

10 El polvo blanco seco es bismuto-salicilato de
colina-carboximetilcelulosa que es estable a la tempera-
tura ambiente y no es higroscópico. El análisis del com-
puesto está en concordancia satisfactoria con los valo-
res teóricos.

15

EJEMPLO 9

 A una solución de 4,6 g de diluyente de carbo-
ximetilcelulosa en 100 cm³ de agua se añaden 91 g de sa-
20 licilato de colina disueltos en 100 cm³ de solución. La
mezcla se calienta suavemente a 70°C durante tres horas,
después de cuyo tiempo se añaden 4,35 g de ion calcio
obtenido a partir de hidróxido cálcico o bicarbonato
cálcico. Cuando la totalidad de la sal de calcio ha pa-
sado a la solución, la mezcla se deja aparte en reposo
25 durante al menos diez horas, y luego se seca el produc-
to a vacío hasta peso constante. El polvo blanco forma-
do resultante es calcio-salicilato de colina-carboxime-
tilcelulosa, un polvo estable y no higroscópico cuyo a-
30 nálisis está en concordancia satisfactoria con sus va-

1 lores teóricos.

EJEMPLO 10

5 Cuando 19 g de aluminio-salicilato de colina-carboximetilcelulosa, magnesio-salicilato de colina-carboximetilcelulosa, bismuto-salicilato de colina-carboximetilcelulosa, o calcio-salicilato de colina-carboximetilcelulosa se extraen con cloroformo y se evapora el
10 disolvente, el residuo no es mayor que 10 mg. Este ensayo establece que no se produce separación del ácido salicílico del compuesto formado respectivo, obtenido como resultado de los Ejemplos 6 a 9 arriba descritos.

15 Una muestra de 10 gramos del compuesto salicilato de colina-carboximetilcelulosa-metal, obtenido como resultado de los Ejemplos 6 a 9 anteriores, se pone en una cápsula petri tarada que se expone después a la atmósfera en una estantería abierta. Una cantidad igual de salicilato de colina cristalino, que funde a aproximadamente 50°C, y que se prepara de acuerdo con el método descrito en la Patente de los EE.UU.3.069.321, se
20 pone luego en otra cápsula petri colocada al lado de la cápsula petri que contiene el compuesto formado de salicilato de colina-carboximetilcelulosa-metal preparado
25 como se ha descrito en los Ejemplos 6 a 9 anteriores. Las dos cápsulas petri se examinan a intervalos de una hora durante el primer día y a intervalos de ocho horas después. En cada observación, cada una de las cápsulas petri se pesa para determinar cualquier posible aumento
30 de peso debido a la absorción de agua, y se evalúa el

1 estado físico del material sólido para determinar si se
han producido cambios en los respectivos compuestos. Al
cabo de una hora de exposición a la atmósfera, el com-
puesto salicilato de colina cristalino, preparado de a-
5 cuerdo con la Patente de los EE.UU. 3.069.321, se ha li-
cuado, mientras que los nuevos compuestos formados pre-
parados de acuerdo con el método descrito en los Ejem-
plos 6 a 9, permanecen en su estado sólido original. El
salicilato de colina licuado muestra un aumento de peso
10 de 1.963 mg, lo cual indica una absorción de agua de ca-
si 20 por ciento, mientras que los nuevos compuestos for-
mados muestran un aumento de peso de sólo 67 mg, lo cual
indica que virtualmente no hubo actividad higroscópica
alguna.

15 Después de tres días de exposición a la atmós-
fera en la estantería abierta, el compuesto de salicila-
to de colina licuado absorbió aproximadamente 40 por
ciento en peso (4,136 g) de agua, mientras que los nue-
vos compuestos formados exhibieron un aumento de peso
20 menor que uno por ciento, a saber 331 mg. Las caracte-
rísticas de polvo que fluye libremente de los nuevos
compuestos formados permanecían inalteradas a lo largo
de todo el período de ensayo. Este ensayo establece que
tiene lugar una complejación de los restos, que modifi-
ca la aptitud del salicilato de colina para absorber a-
25 gua de la atmósfera. Es sabido que se producen uniones
de hidrógeno entre el salicilato de colina y el agua,
y el efecto de los nuevos compuestos citados es bloquear
preferentemente el punto de localización de las uniones
30 de hidrógeno para impedir la absorción de moléculas de

POOR
QUALITY

1 agua por el compuesto higroscópico.

5 Cuando una cantidad igual de la composición sólida de salicilato de colina que comprende una mezcla de salicilato de colina y salicilato de magnesio se pone en una cápsula petri tarada y se expone a la atmósfera a la temperatura ambiente, y la cápsula petri se examina a intervalos de una hora el primer día y a intervalos de 8 horas después, se produce un aumento de peso de aproximadamente 8,7% al cabo de 3 días de exposición a la atmósfera. Cuando se repite este ensayo con la composición sólida obtenida por mezclado de salicilato de colina, salicilato magnésico y carboximetilcelulosa, al cabo de 3 días de exposición a la atmósfera en una cápsula petri hay una ganancia de peso del 4,2%.

10

15 En todos los ensayos realizados con las composiciones sólidas de salicilato de colina arriba descritas, las características del polvo que fluye libremente no se modificaron por la exposición a la atmósfera durante 3 días.

20

EJEMPLO 11

25 La capacidad de las composiciones sólidas de salicilato de colina obtenidas como resultado de los Ejemplos 1 a 9 anteriores para retener sus características de estado sólido se evaluó por exposición de una muestra de 2 g de la composición respectiva que se puso en una cápsula petri tarada y se almacenó en diferentes condiciones de humedad atmosférica hasta 97% de humedad relativa a la alta temperatura controlada de 37°C. A in-

30

1 tervalos predeterminados se examinaron las muestras y se registró el estado físico del polvo expuesto.

El salicilato de colina, que funde a 49,3°C, preparado de acuerdo con la Patente de los EE.UU.

5 3.069.321, se licuó al cabo de 2 minutos de exposición en todas las condiciones de humedad relativa estudiadas.

El salicilato de colina y de magnesio, preparado de acuerdo con la Patente de los EE.UU. 3.759.980, se licuó al cabo de 32 horas de exposición a una atmósfera de 60% de humedad relativa a 37°C, 20 horas de exposición a una atmósfera de 80% de humedad relativa a 37°C y 18 horas de exposición a una atmósfera de 90% de humedad relativa a 37°C.

15 El magnesio-carboximetilcelulosa-salicilato de colina obtenido como resultado del Ejemplo 7, permaneció sólido cuando se expuso durante 7 días a una atmósfera de 90% de humedad relativa a 37°C, pero se licuó al cabo de siete días de exposición a una atmósfera de 97% de humedad relativa a 37°C.

20 El aluminio-carboximetilcelulosa-salicilato de colina obtenido como resultado del Ejemplo 6 era parcialmente sólido después de siete días de exposición a una humedad relativa del 80% a 37°C y también después de siete días de exposición a una atmósfera de 90% de humedad relativa a 37°C.

25 El calcio-carboximetilcelulosa-salicilato de colina obtenido como resultado del Ejemplo 9 se licuó al cabo de siete días de exposición a una atmósfera de 60% de humedad relativa y humedades relativas mayores a 37°C.

30

1 La mezcla de salicilato de colina y salicila-
to magnésico, obtenida como resultado de los Ejemplos
1-4, se licuó al cabo de 30 horas de exposición a una
atmósfera de 50% de humedad relativa a 37°C, 24 horas
5 de exposición a una atmósfera de 80% de humedad relativa
a 37°C; y 20 horas de exposición a una atmósfera de 90%
de humedad relativa.

10 La mezcla de salicilato magnésico, salicilato
de colina y carboximetilcelulosa, obtenida como resulta-
do del Ejemplo 3 anterior, se licuó al cabo de 4 días
de exposición a una atmósfera de 60% de humedad relati-
va a 37°C; al cabo de 3 días de exposición a una atmós-
fera de 80% de humedad relativa a 37°C, y aproximadamen-
te a los 2 días y medio de exposición a una atmósfera
15 de 90% de humedad relativa a 37°C.

La mezcla de salicilato de aluminio y salici-
lato de colina obtenida como resultado del Ejemplo 2,
se licuó al cabo de 4 días de exposición a una atmósfe-
ra de 80% de humedad relativa a 37°C y al cabo de apro-
ximadamente 3 días (3,2 días) a una atmósfera de 90%
20 de humedad relativa a 37°C.

La mezcla de salicilato de aluminio, salicila-
to de colina y carboximetilcelulosa obtenida como resul-
tado del Ejemplo 3 anterior, se licuó al cabo de apro-
ximadamente 4 días (4,3 días) de exposición a una atmós-
fera de 80% de humedad relativa a 37°C y al cabo de 3
25 días y medio de exposición a una atmósfera de 90% de hu-
medad relativa a 37°C.

1

EJEMPLO 12

5

Porciones medidas de las mezclas o los compuestos obtenidos como resultado de los Ejemplos 1 a 9 anteriores se comprimen en tabletas utilizando procedimientos convencionales de formación de tabletas y excipientes inertes para tabletas a fin de producir tabletas que contengan unidades de dosificación de aproximadamente 435 mg de salicilato de colina, que es el equivalente aproximado con respecto a un contenido de ácido salicílico de la tableta convencional de 324 mg de aspirina.

10

EJEMPLO 13

15

Una cantidad medida adecuada de las mezclas o los compuestos formados obtenidos como resultado de los Ejemplos 1 a 9 anteriores se introduce en cápsulas de gelatina de tamaño y forma adecuados para proporcionar una dosis unitaria de al menos 435 mg de salicilato de colina, que es el equivalente aproximado en contenido de ácido salicílico a una tableta de 325 mg de aspirina. Si es necesario pueden utilizarse excipientes para cápsulas adecuados, inertes, farmacéuticamente aceptables y compatibles.

20

25

EJEMPLO 14

30

Una porción medida de salicilato de colina del compuesto sólido respectivo de metal-salicilato de colina-carboximetilcelulosa obtenido como resultado de los

1 Ejemplos 6 a 9 anteriores, suficiente para proporcionar
435 mg de salicilato de colina por dosis unitaria, se
mezcla con una cantidad suficiente de un vehículo farma-
cúticamente aceptable para administración de suposito-
5 rios como por ejemplo, polioxietilenglicol con un peso
molecular mayor que 1500, y la mezcla se conforma en
supositorios de tamaño y forma adecuados de tal modo que
cada supositorio contiene 558 mg de salicilato de coli-
na por supositorio.

10

EJEMPLO 15

15

20

Una cantidad adecuada del compuesto respecti-
vo de metal-salicilato de colina-carboximetilcelulosa
obtenido como resultado de los Ejemplos 6 a 9 anteriores
se mezcla con una cantidad de un diluyente farmacéutica-
mente aceptable de tal modo que se obtiene una mezcla
suficiente para proporcionar 435 mg de salicilato de co-
lina por cada 5 gramos de la mezcla. La mezcla se gra-
nula con etanol y se pasa por un tamiz granulador de
1190 micras de abertura, secándose después.

25

Cualquiera de las mezclas o de los complejos
de la presente invención puede utilizarse para elevar
la concentración de ion salicilato en la sangre por ad-
ministración de dicha mezcla o complejo en cualquier for-
ma. Estas mezclas y estos complejos, sin embargo, pre-
sentan la ventaja de su administración en forma sólida
de dosificación, p.ej., en la forma de gránulos, table-
tas, cápsulas o supositorios.

30

A lo largo de la memoria descriptiva, en la

1 exposición de las composiciones o mezclas y de los com-
plejos, se ha hecho referencia principalmente con res-
pecto a la carboximetilcelulosa. Debe entenderse, sin
5 embargo, que puede utilizarse cualquier carboxialcoholo
inferior-celulosa tal como carboxietilcelulosa, carbo-
xipropilcelulosa, etc. La carboximetilcelulosa es la
más preferida desde el punto de vista de facilidad de
adquisición y economía.

10 - REIVINDICACIONES -

15 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:

20 1.ª.- Un método de producir un complejo de sa-
licilato de colina-carboxi-alcoholo inferior-celulosa-
metal, que comprende formar una solución acuosa de una
carboxialcoholo inferior-celulosa y salicilato de coli-
na, añadir una fuente de un ion metálico fisiológica-
mente compatible que tenga una valencia de 2 como mí-
nimo a dicha solución en una cantidad suficiente para
25 complejarse con dicho salicilato de colina y dicha car-
boxialcoholo inferior-celulosa, permitir que la masa
de reacción resultante quede en reposo hasta que la
misma se espese, y secar la masa de reacción así espe-
sada, obteniéndose de este modo un material seco cons-
30 tituido esencialmente por el complejo.

1 2ª.- El método de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que dicha fuente de ion metálico se selecciona del grupo constituido por isopropóxido de aluminio, hidróxido de aluminio, citrato de bismuto, fosfato de bismuto, hidróxido de bismuto, hidróxido cálcico, carbonato cálcico, bicarbonato cálcico, hidróxido magnésico y etóxido magnésico.

5
10 3ª.- El método de acuerdo con la reivindicación 2ª. en el que dicha solución acuosa se obtiene por adición de bicarbonato de colina a una solución acuosa de carboximetilcelulosa y adición de ácido salicílico a la solución resultante hasta que el pH esté comprendido entre aproximadamente 7,0 y 7,8.

15 4ª.- UN METODO DE PRODUCIR UN COMPLEJO DE SALICILATO DE COLINA-CARBOXI-ALCOHILO INFERIOR-CELULO SA-METAL.

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

20 Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30.DIC.1976

P.A.

25 **Alberto de Elizaburu**
Por Poder.

30

R.M.B.