

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	456529	10 A 1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACETILSALICILATO DE LISINA"		
71 SOLICITANTE (ES) EGYB, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Urgel, 249, 82 - BARCELONA		
72 INVENTOR (ES) D. RAMON BAYES TURULL		
73 TITULAR (ES) EGYB, S.A.		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de una nueva sal del ácido acetilsalicílico.

No es necesario demostrar la importancia terapéutica que ha tenido y todavía tiene actualmente el ácido acetilsalicílico. Pocos fármacos han permanecido en el mercado durante tanto tiempo como el acetilsalicílico ya que viene empleándose eficazmente desde el año 1899, siendo su consumo de un gran volumen, superándose solo en U.S.A. la cantidad de 12 millones de kg./año.

A pesar del profundo arraigo de este producto, presenta unos efectos indeseables como son su acidez y su insolubilidad, siendo en algunos casos contraindicado precisamente por estos efectos, ya que puede producir intolerancias gástricas y en algunos casos incluso úlceras y perforaciones.

La solubilidad del ácido acetilsalicílico en agua es de 3,3 mg/mL. a 25°C.

Las sales conocidas del ácido acetilsalicílico son las de los metales alcalinos; estas sales son solubles y no ácidas pero tiene el inconveniente de que los metales alcalinos como el Sodio y el Potasio están contraindicados en muchos casos. Por el contrario la nueva sal del ácido acetilsalicílico con la lisina asocia al ácido una base que pertenece al metabolismo vital que, en lugar de ser un catión metálico, muchas veces no tolerado, es por el contrario un elemento básico en el metabolismo.

Mediante esta nueva sal se logran salvar los inconvenientes de la acidez a insolubilidad anteriormente

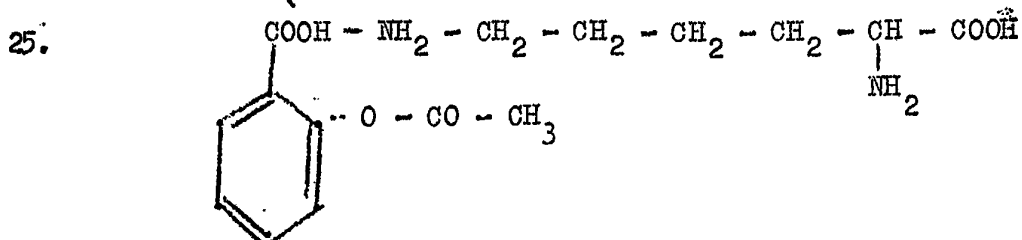
citados, pues el monoacetilsalicilato de lisina tiene una solubilidad en agua superior a los 2.000 mg/ml. (o sea unas 700 veces más que el ácido acetilsalicílico) y su pH en solución acuosa es de unas 6 unidades.

5. Esta gran solubilidad de la nueva sal, posibilita su administración parenteral y amplía el campo de aplicación de las ya conocidas y experimentadas propiedades del ácido acetilsalicílico.

10. Se ha comprobado farmacológica y clínicamente que las propiedades terapéuticas del nuevo derivado son idénticas a las del ácido acetilsalicílico; superándose las desventajas de éste.

15. Existen otras patentes sobre el monoacetilsalicilato de lisina, pero en todas ellas se obtiene un producto impurificado considerablemente con salicilatos; mediante la presente invención se obtiene un monoacetilsalicilato de lisina más puro. Este punto es muy importante, ya que el grupo acetilo sufre una hidrólisis continua, que en el transcurso del tiempo puede llegar a ser muy importante, con el consiguiente aumento de la toxicidad y deterioro del producto. Este es un punto fundamental en la síntesis del monoacetilsalicilato de lisina.

20. El nuevo monoacetilsalicilato de lisina tiene la siguiente fórmula:



Las características físico-químicas son las siguientes:

Peso molecular: 336,35

Contenido en Nitrógeno (Método de Kjeldahl) = 8,58%

5. Punto de Fusión = 134 - 138°C.

Es extremadamente soluble en agua e insoluble en etanol absoluto, acetona, metanol, eter y demás disolventes orgánicos.

10. Su solución acuosa da un pH de aproximadamente 6.

15. El objeto de la presente invención consiste en la preparación del producto antes especificado haciendo reaccionar el ácido acetilsalicílico con la lisina base o el carbonato de lisina, a temperatura inferior a 100°C. y de preferencia a temperaturas inferiores a los 0°C. La reacción se efectua en un medio hidro-alcohólico, el alcohol utilizado es alifático tal como el metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol. Es conveniente utilizar una cantidad de alcohol suficiente como para disolver totalmente el ácido acetilsalicílico a la temperatura que
20. vaya a realizarse la reacción.

En caso de utilizar el carbonato de lisina la reacción se puede realizar en medio acuoso y finalmente añadir el alcohol al medio de reacción.

25. Los ejemplos que se dan a continuación sirven solo para la ilustración de esta patente, pero son limitarla en ninguno de los casos.

Ejemplo 1

Se toman 100 gr. de ácido acetilsalicílico y se

5. disuelven con 8.000 ml. de etanol absoluto a una temperatura de -8 a -20°C. Una vez alcanzada esta temperatura se le va añadiendo poco a poco y con agitación 325 gr. de lisina base al 25% en solución acuosa. A esta mezcla se le añaden unos cristales procedentes de operaciones anteriores que sirven como siembra para la cristalización. Después de unos instantes la solución se enturbia, formándose pequeños cristales.

10. Una vez ha precipitado totalmente; se filtra el precipitado y luego se lava con un disolvente completamente anhidro y se seca al vacío.

De esta forma se obtiene 112 gr. de monoacetil-salicilato de lisina cuyas características corresponden a las ya descritas anteriormente.

15. Ejemplo 2.

Obtención del carbonato de lisina.

20. A 2.000 gr. de una solución de lisina al 25% en agua se le añaden 3.000 ml. de metanol, seguidamente se hace borbotear en la solución una fuerte corriente de anhídrido carbónico.

25. Inmediatamente se forma un precipitado blanco y abundante, después de 15 minutos se baja la corriente de CO₂ y se deja pasar una pequeña corriente durante 1 hora, manteniendo la mezcla en agitación. Se filtra el precipitado y se lava con 2.000 ml. de metanol anhidro.

Se obtienen 535 gr. de carbonato de lisina con un punto de fusión de 245-251°C.

El carbonato de lisina así obtenido es un polvo blanco cristalino, extremadamente soluble en agua e insolu-

ble en disolventes orgánicos.

Su fórmula empírica es: $C_{13}H_{28}N_4O_6$

En análisis elemental ha sido:

Calculado: C = 46,41%; H = 8,39%; N = 16,65%;

5. O = 28,54%

Hallado: C = 46,40%; H = 8,40%; N = 16,63%;

O = 28,56%

Ejemplo 3

10. Se procede igual que en el Ejemplo 1, con la diferencia de que en vez de utilizar la lisina base en solución acuosa se utiliza 120 gr. de carbonato de lisina, obtenida según el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

15. A 200 gr. de una solución acuosa de lisina al 25%, se le pasa una corriente de CO_2 durante 1 hora. Esta solución se lleva a una temperatura de -8 a $-20^{\circ}C$. y se le añade poco a poco 70 gr. de ácido acetilsalicílico, la reacción se desarrolla con desprendimiento de CO_2 .

20. Seguidamente se le añaden 3.000 ml. de Etanol absoluto y se procede de igual forma que en el Ejemplo 1.

ESTUDIOS FARMACODINAMICOS

a. - Efecto antipirético:

25. Si se provoca en ratas Sprague - Dawley una hipertermia experimental mediante una administración de levadura de cerveza por vía intramuscular o de leche por vía intraperitoneal y luego se administra acetilsalicilato de lisina por vía oral o parenteral, la temperatura vuelve a su valor inicial a los 30 minutos.

Se obtuvieron los mismos valores en hombre.

La administración del acetilsalicilato de lisina es muy efectiva en las hipertermias vegetativas post - operatorios o post - traumáticas.

b.- Efecto analgésico:

5. La actividad analgésica del acetilsalicilato de lisina no es hipnótica o tranquilizante, ya que el electroencefalograma del gato al que se le había administrado no experimentó modificaciones depresivas, sino todo lo contrario se observó un efecto estimulante.

10. Mediante el método del "Writhing - Test" con la administración de p-fenil-benzoquinona se pudo comprobar que la acción del acetilsalicilato de lisina administrado por vía oral es idéntica a la del ácido acetilsalicílico, por el contrario por vía intravenosa es cinco o seis veces más eficaz.

15.

c.- Efecto antiinflamatorio.

El efecto antiinflamatorio se ha podido comprobar mediante la inhibición del efecto inflamatorio producido por la carragenina o la levadura de cerveza en ratas Sprague - Dawley.

20.

d.- Absorción:

Determinando la salicilemia en la rata y el perro, con el piloto atado o no, se ha podido comprobar que después de la administración oral de una suspensión de ácido acetilsalicílico y de una solución de acetilsalicilato de lisina, la absorción de este último es tres veces más rápido.

25.

e.- Acción ulcerógena:

Se determinó la acción ulcerogénica del acetil-

5. salicilato de lisina en comparación del ácido acetil-salicílico y se ha podido comprobar que en el caso del acetilsalicilato de lisina no aparecen alteraciones en la mucosa gástrica, mientras que en el caso de la aspirina provoca alteraciones notables.

f.- Toxicología:

10. La toxicidad aguda es casi nula. En ratones la DI_{50} por vía intravenosa es de 1.450 mg/kg.

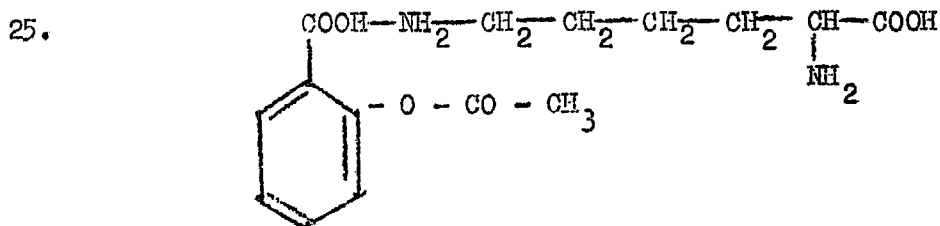
15. La toxicidad crónica en ratas Sprague - Dawley a las dosis terapéuticas utilizadas es nula, no mostrando ninguna modificación significativa en la tasa de mortalidad, en las curvas ponderales, en los hemogramas y mielogramas, así como en el estudio histopatológico de los diversos órganos. Particularmente la mucosa gástrica y el intestino no mostraron ningún signo de alteración macroscópico ni microscópico después de su administración por diversas vías.

= . =

N O T A

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para preparar acetilsalicilato de lisina de la fórmula



utilizable terapéuticamente, caracterizado porque se hace reaccionar ácido acetilsalicílico disuelto en un alcohol alifático con lisina base o carbonato de lisina, efectuando la reacción a una temperatura inferior a 100°C. y de preferencia inferior a 0°C., separándose de la masa reaccional el producto precipitado en forma cristalina y que contiene cantidades de salicilatos inferiores al 0,1%.

2. Procedimiento para preparar acetilsalicilato de lisina.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a -4. MAR 1977

p. a.

JAIMESERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA