

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

20 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

(18) ES	(11) NUMERO	(19) A1
	471130	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	26-6-78	

a

471,130

PATENTE DE INVENCION

(10) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION *PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO ACETILSALICILICO*.		
(71) SOLICITANTE (S) LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO "LAPARQUE, S.A."		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avda. de Aragón nº 18 MADRID-27		
(72) INVENTOR (ES) 1.- D. Miguel Izquierdo Sanjose. 2.- D. Alberto Rodriguez Pérez.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. Francisco GARCIA CABRERIZO.		N/Ref.: O.G. 34.318/AV.

POOR QUALITY

El ácido acetilsalicílico administrado por vía oral al hombre ejerce unos efectos anti-inflamatorios notables, aunque presenta el inconveniente de producir con cierta frecuencia efectos irritantes sobre la mucosa gastro-intestinal.

5. La sales de cinc administradas al hombre por vía oral (P.A. Simkin, Oral zinc sulphate in rheumatoid arthritis. The Lancet, September, 11 1.976) ejercen notables efectos beneficiosos en pacientes con artritis reumatoide activa.

10. Por otra parte el quelato del ácido acetilsalicílico-cinc, objeto de esta invención, reúne las propiedades de ambos compuestos e incrementa de forma beneficiosa ciertas propiedades de los mismos, como por ejemplo disminuyendo el poder irritante de la aspirina sobre la mucosa gastro-
15. intestinal, incrementa el poder anti-inflamatorio y además, debido al efecto quelante del ácido acetilsalicílico, la absorción gastro-intestinal del cinc se ve incrementada.

El producto objeto de esta invención de fórmula $C_{18}H_{14}O_8Zn$ no es una simple sal de cinc, sino que se trata
20. de un quelato del ácido acetilsalicílico-Zn, como se demuestra a continuación.

En las disoluciones acuosas recién preparadas, a una concentración de $10^{-3}M.$, tanto del ácido acetilsalicílico, como del compuesto obtenido se observa:

25. El espectro UV en solución acuosa del ácido acetilsalicílico presenta un máximo de absorción a 280 m μ . Por el contrario el compuesto obtenido por los procedimientos expuestos en esta invención de fórmula $C_{18}H_{14}O_8Zn$, en solución acuosa y a esta misma longitud de onda presenta una absor-
30. ción del 50% con respecto a aquel.

El espectro del ácido acetilsalicílico presenta un mínimo a 260 μ , mientras que el compuesto obtenido presenta un hombro y una absorción aproximadamente doble de la del ácido acetilsalicílico. De ello se deduce que el compuesto obtenido $C_{18}H_{14}O_8Zn$ se encuentra en solución acuosa sin disociar, lo que sugiere una interacción entre el ácido acetilsalicílico-Zn.

En los espectros entre 370 y 210 μ en estado sólido realizados tomando como blanco MgO se ha observado que el ácido acetilsalicílico presenta un hombro a 320 μ y una banda ancha con un máximo bastante pronunciado a 294 μ . Sin embargo el compuesto ácido acetilsalicílico-Zn presenta un máximo a 335 μ y otro mucho más pronunciado a 265 μ .

Todo ello indica la existencia de interacciones distintas a las que cabría esperar de una simple sustitución del H de la aspirina por el Zn. Esta observación se fundamenta principalmente en que el máximo a 345 μ responde a una débil absorción de transferencia de carga entre el metal y ácido acetilsalicílico que, en principio, no puede atribuirse al enlace oxígeno-metal de una sal.

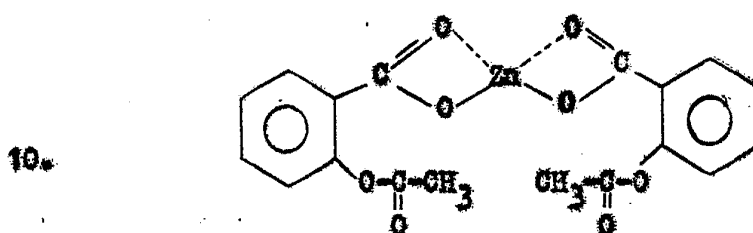
En el estudio del espectro infrarrojo de la aspirina y del compuesto obtenido, se observa que en el espectro del compuesto ácido acetilsalicílico-Zn han desaparecido las siguientes bandas presentes en el del ácido acetilsalicílico.

La correspondiente al CO del grupo -COOH en la región 1680 cm^{-1} .

La correspondiente al CO del grupo -COOH en la región 1300 cm^{-1} .

La correspondiente al C-OH del grupo -COOH en la región 3000-2500 cm^{-1} .

Teniendo en cuenta los resultados expuestos anteriormente se considera que existe una interacción $-COO-Zn-$ superior a la que existiría si el compuesto fuese una simple sal, por lo tanto está justificado al considerar este compuesto obtenido como un quelato, sugiriendo la siguiente estructura del mismo



El objeto de la presente invención es la obtención del quelato del ácido acetilsalicílico-zinc y su empleo en medicina humana como agente anti-inflamatorio.

A continuación damos ejemplos del proceso de obtención a título ilustrativo.

Ejemplo 10.-

Disuélvase 50 g. de ácido acetilsalicílico en una solución de 24,3 g. de bicarbonato sódico en 300 ml. de agua. A esta solución se adicionan 40 g. de sulfato de zinc hidratado disueltos en 100 ml. de agua. La adición se realizará lentamente y con agitación constante. Se forma un precipitado blanco que se separa por filtración y se lava con agua, desecando el precipitado a 40°C.

El producto obtenido corresponde a la fórmula $C_{18}H_{14}O_8Zn$ y tiene un punto de fusión de 115°C.

Ejemplo 20.-

En una disolución de 24,3 g. de bicarbonato sódico en 300 ml. de agua, adicionar 50 g. de ácido acetilsalicílico

co en pequeñas porciones y con agitación. Una vez obtenida - la solución añadir 14 g. de hidróxido de zinc recién prepara do. Continuar la agitación durante una hora y filtrar. El -- producto separado por filtración se deseca a 40°C.

5. El solicitante se reserva el derecho de extender es ta demanda a los países extranjeros, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud al amparo del Convenio In ternacional para la protección de la Propiedad Industrial.

10. Igualmente el solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente invención cuantos perfeccionamien tos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud - de los correspondientes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

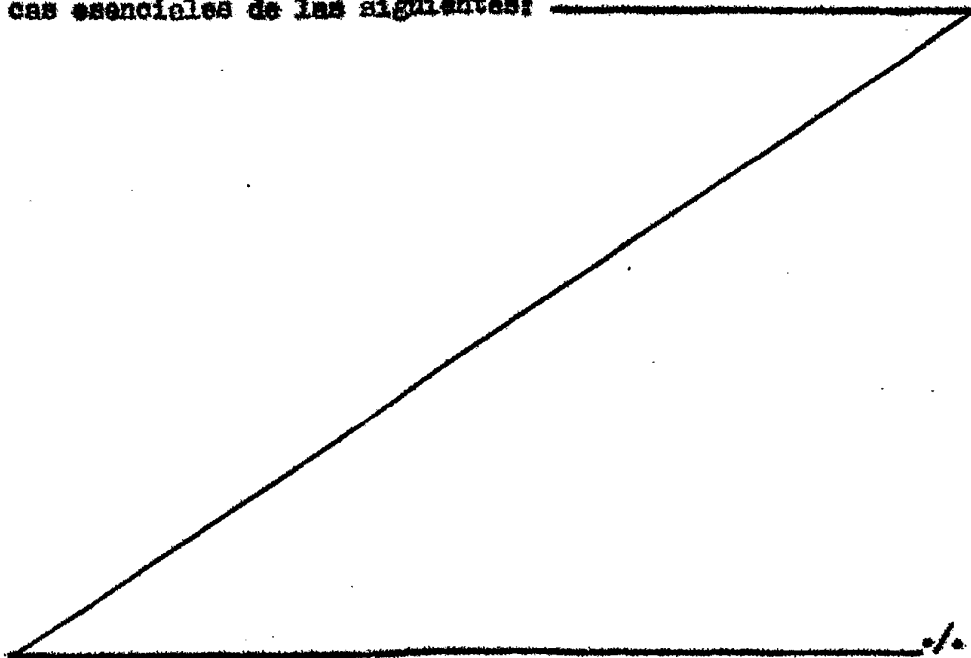
N O T A

15. La Patente de Invención, que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, de berá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UN NUEVO - DERIVADO DEL ACIDO ACETILSALICILICO", según las caracteristi cas esenciales de las siguientes: -----

20.

25.

30.



./.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de obtención de un nuevo deriva
do del ácido acetilsalicílico, caracterizado porque los pro-
ductos reaccionantes son ácido acetilsalicílico y un deriva
do de cinc, obteniéndose como producto de reacción el quela-
to del ácido acetilsalicílico-cinc.

2ª.- Procedimiento de obtención de un nuevo deriva
do del ácido acetilsalicílico según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque el ácido acetilsalicílico se hace reac- -
cionar disuelto en una base débil, tal como bicarbonato sódi
co acuoso.

3ª.- Procedimiento de obtención de un nuevo deriva
do del ácido acetilsalicílico según las reivindicaciones 1 y
2, caracterizado porque el derivado de cinc es sulfato o hi-
dróxido de cinc.

4ª.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UN NUEVO DERI-
VADO DEL ACIDO ACETILSALICILICO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente
memoria que consta de cinco hojas escritas a máquina por una
sola cara.

Madrid, 26 JUN. 1978

LABORATORIO FARMACEUTICO QUIMICO "LAFARQUIM, S.A."

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera