

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 145540 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Ansøgning nr. 3680/72

(51) Int.Cl.³ C 07 C 91/26

(22) Indleveringsdag 25. jul. 1972

C 07 C 65/10

(24) Løbedag 25. jul. 1972

(41) Alm. tilgængelig 27. jan. 1973

(44) Fremlagt 6. dec. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 26. jul. 1971, 34941/71, GB

(71) Ansøger MUNDIPHARMA AG, 4006 Basel, CH.

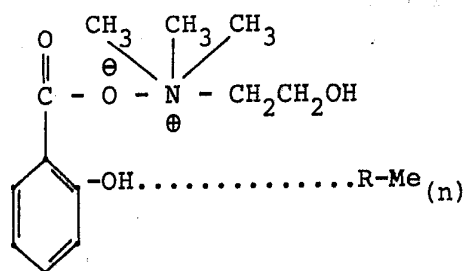
(72) Opfinder William Kelly, GB: Alfred Halpern, US.

(74) Fuldmægtig Dansk Patent Kontor ApS.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af eventuelt i opløst form fo=
religgende cholinsalicylatsul=
fitholdige forbindelser.

DK 145540 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af eventuelt i opløst form foreliggende cholin-salicylatsulfitholdige forbindelser med den almene formel



- 5 hvori Me betyder natrium, kalium eller lithium, og R er sulfid, bisulfid, metabisulfid, dithionat, hydrosulfid eller hyposulfid, og n er 1 eller 2, eller R er SO_2 , og n er 0.

Cholinsalicylat beskrives i USA-patentskrift nr. 3.069.321 (18.december 1962). Cholinsalicylat har enestående fordele fremfor andre salicylatforbindelser, og det er blevet bragt i anvendelse i terapien som en aktiv bestanddel i adskillige farmaceutiske doseringsformer, såsom opløsninger, geler, salver, pastiller, tabletter, kapsler og suppositorier.

- En ulempe ved brug af cholinsalicylat både ved farmaceutisk fremstilling og anvendelse er fremkomsten af farve i formuleringer, der indeholder cholinsalicylat, hvad enten de fremstilles i vandige eller ikke-vandige opløsningsmidler, flydende eller faste doseringsformer. Denne farvedannelse nødvendiggør fremstillingen af adskillige portioner for at undgå opbevaring af forbindelsen i længere perioder og forøger derved omkostningerne ved gentagne behandlingsoperationer. Fremkomsten af en farve i en færdig farmaceutisk doseringsform forårsager forvirring og bekymring hos patienten, som ikke kender årsagen til denne forandring og derved eventuelt afbryder behandlingen.

Skønt den nøjagtige årsag til farvedannelse i cholinsalicylatformuleringer ikke kendes, og der har været fremsat forskellige teorier om dens oprindelse, er det alment accepteret

at der sker en elektronforskydning i den molekulære konfiguration, således at der dannes en chromophor. Formålet med den foreliggende opfindelse er at forhindre og væsentligt reducere dannelsen af farve i cholinsalicylatpræparater, 5 både i flydende og fast doseringsform eller i store mængder, der skal anvendes til videre fremstilling.

Det har vist sig, at undertrykkelsen eller undgåelsen af nævnte farvedannelse i cholinsalicylatholdige sammensætninger kan opnås ved at tilsætte en molekulær koordineringsforbindelse mellem cholinsalicylat og en alkalimetalsulfitholdig forbindelse, valgt blandt natriumbisulfit (NaHSO_3), natriummetabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), natriumhydrosulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$), natriumdithionat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), natriumhyposulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$) og natriumsulfit (Na_2SO_3) og de tilsvarende lithium- og kaliumsalte, eller svovldioxid. De hidtil ukendte molekulære koordineringsforbindelser kan siges at hæmme den elektronforskydning, der er nødvendig for at danne en chromophor, og derved hæmme farvedannelsen. Opfindelsen angår derfor en fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse, der dannes 10 mellem cholinsalicylat og en af de nævnte alkalimetalsulfitholdige forbindelser eller svovldioxid og med den i kravets indledning angivne formel. Fremgangsmåden er ejendommelig ved, at man i nærværelse af et opløsningsmiddel lader en cholinholdig forbindelse, nemlig cholincitrat, -carbonat, -bicarbonat eller -salicylat, reagere med en ækvimolær mængde af en sulfitholdig forbindelse, nemlig svovldioxid, natriumsulfit, -bisulfit, -metabisulfit, -dithionat, -hydrosulfit eller -hyposulfit, kaliumsulfit, -bisulfit, -metabisulfit, -dithionat, -hydrosulfit eller -hyposulfit eller lithiumsulfit, -bisulfit, 15 -metabisulfit, -dithionat, -hydrosulfit eller -hyposulfit, og om nødvendigt med en ækvimolær mængde af salicylsyre, ved en pH-værdi på mellem 4,5 og 7, hvorefter den dannede cholinsalicylatsulfitholdige forbindelse om ønsket isoleres fra reaktionsblandingen. 20 25 30

Dannelsen af den omhandlede molekulære koordineringsforbindelse mellem en alkalimetalsulfitholdig forbindelse og cholinsalicylat påvises ved ændring i den specifikke elektriske ledningsevne hos en opløsning, der indeholder nævnte forbindelse. Når to eller flere stoffer indføres i samme opløsningsmiddel, udtrykkes blandingens specifikke elektriske ledningsevne i almindelighed, som den aritmetiske sum af antallet af ioner, der findes i opløsningen. Hvis der imidlertid opstår molekulær kompleksdannelse blandt molekylerne i opløsningen, kan dette ses af naturen af den ændring, der viser sig i den specifikke elektriske ledningsevne for blandingen.

Hvis den specifikke elektriske ledningsevne af en blanding af stoffer i opløsning er større end den sammenlagte sum af komponenternes separate værdier for ledningsevne, viser dette, at der er sket en ny molekulær forandring, der forøger det nye molekyles elektriske ledningsevne i opløsningen. Tilstedeværelsen af den nu dannede forbindelse påvises ved forøgelsen i den specifikke elektriske ledningsevne, idet den har en egenskab, som er forskellig fra blandingen af de separate komponentstoffer.

Hvis blandingens elektriske ledningsevne er mindre end den aritmetiske sum for de enkelte ledningsevneværdier, der er bestemt for komponenten i opløsning, er der dannet en ny molekulær forbindelse, som har formindsket elektrisk ledningsevne eller formindsket ioniseringspotential i opløsningen. Dette kan ske ved en indre elektrondeling, der resulterer i et sænket ioniseringsniveau for den nye forbindelse. En sådan kompleksdannelse er blevet iagttaget efter dannelse af chelatforbindelser.

Hvis der ikke opstår en ny kemisk binding, således at der ikke sker modifikation i den elektriske ledningsevne hos blandingen af stoffer i opløsning, forbliver den specifikke elektriske ledningsevne for blandingen i det væsentlige den sammenlagte sum af værdierne for de enkelte komponenter.

- Den metode, der anvendes til bestemmelse af en opløsnings specifikke elektriske ledningsevne, er, at man måler den grad af modstand, der møder en elektrisk standardstrøm gennem et nøjagtigt udmålt volumen af opløsningen. Modstanden mod
- 5 den elektriske strøm (ohm) bestemmes for et volumen af den ledende opløsning, som er 1 cm lang i hver kant. Opløsningens specifikke ledningsevne beregnes derved som den reciprokke værdi af den specifikke modstand og udtrykkes i enheder, der kaldes mho, den reciprokke værdi af ohm.
- 10 Ved bestemmelse af cholinsalicylats specifikke elektriske ledningsevne i vandig opløsning har det vist sig, at en 0,5 M opløsning af cholinsalicylat har en elektrisk modstand på 2,3 ohm og en specifik ledningsevne på 0,035 mho/cm. Den elektriske modstand, der bestemmes for en 0,5 M opløsning af
- 15 natriumbisulfit er 0,8 ohm, og den specifikke elektriske ledningsevne beregnes til 0,10 mho/cm. Når man imidlertid lader en 0,5 M opløsning af cholinsalicylat reagere med en 0,5 M opløsning af natriumbisulfit, bestemmes den specifikke elektriske ledningsevne til 0,007 mho/cm. Denne værdi er betyde-
- 20 ligt mindre end den forventede aritmetiske sum af de separate elektriske ledningsevneværdier for blandingen af komponenterne. Den beregnede aritmetiske sum af den specifikke elektriske ledningsevne af komponenterne i ovennævnte blanding er 0,135 mho/cm. Dette viser, at der dannes et nyt molekyle
- 25 mellem cholinsalicylat og natriumbisulfit, som har et formindsket ioniseringspotential, der er forskelligt fra det, der forventes for en blanding af cholinsalicylat og natriumbisulfit.

- På lignende måde har det vist sig, at en forøgelse i den elektriske modstand opstår med en efterfølgende formindskelse i
- 30 den specifikke elektriske ledningsevne, når de andre alkalimetalsulfitforbindelser bringes til reaktion med cholinsalicylat. Når således forbindelser som natriumdithionat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6$), natriummetabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), natriumhydrosulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$),
- 35 natriumsulfit (Na_2SO_3) og natriumhyposulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$) eller de respektive tilsvarende lithium- og kaliumsulfitsalte bringes

- ges til reaktion med cholinsalicylat, dannes en ny forbindelse, der har andre egenskaber end blandingen af dens komponenter. Det har endvidere vist sig, at en ny dannelse af forbindelser åbenbart sker gennem sulfitradikalet. Luftformigt svovldioxid reagerer også med cholinsalicylat, så der dannes en ny forbindelse, cholinsalicylatsulfit. Ovennævnte hidtil ukendte forbindelser viser ikke farvedannelse ved oplagring og blokerer eller undertrykker dannelsen af en farve, når de sættes til forbindelser, der danner phenolfarve.
- 10 De omhandlede forbindelser dannes fortrinsvis samtidig med cholinsalicylat-syntesen, men de omhandlede forbindelser vil også dannes, når man lader det sulfitholdige reagens reagere med allerede dannet cholinsalicylat. Den omhandlede forbindelse, der dannes mellem cholinsalicylat og de respektive alkalimetalsulfitholdige salte eller svovldioxid, kan være i form af den faste cholinsalicylatsulfitforbindelse eller være til stede i opløsning. Når de omhandlede forbindelser dannes under cholinsalicylat-syntesen, opløses den sulfitholdige forbindelse f.eks. i det vandige medium eller det polære opløsningsmiddel, der anvendes som medium til reaktionen. Når det ønskes, at den omhandlede forbindelse skal dannes, efter cholinsalicylat-syntesen, sættes den sulfitholdige forbindelse til det dannede cholinsalicylat, enten i opløsning eller i tør form. Der foretrækkes imidlertid 25 minimale mængder vand under dannelsen af de omhandlede cholinsalicylat-alkalimetalsulfitholdige forbindelser. De i handelen værende kvaliteter af de respektive sulfitholdige forbindelser har krystalvand, og dette er nok til at få reaktionen til at foregå, når de faste reagenser blandes. Hvis man derfor 30 ønsker at bruge de faste former både af den sulfitholdige forbindelse og af cholinsalicylat, vil de omhandlede forbindelser alligevel dannes på grund af tilstedeværelsen af krystalvand. Dette er især vigtigt ved fremstilling af faste farmaceutiske doseringsformer, der indeholder cholinsalicylat.
- 35 Ved en foretrukket fremgangsmåde ifølge opfindelsen blandes en opløsning af cholincarbonat med salicylsyre, der er opløst

- i vand, som indeholder en passende mængde natriummetabisulfit. Under tilsætning af reagenserne bør man være opmærksom på, at mediets pH-værdi ikke overskrider grænserne pH 5 til pH 7. Reaktionen skrider glat frem, og luftformigt carbondioxid
- 5 frigøres, således at der opstår en i det væsentlige ren opløsning af cholinsalicylatnatriummetabisulfit. Denne opløsning kan anvendes til videre fremstilling af farmaceutiske doseringsformer eller anvendes direkte. Cholinsalicylatnatriummetabisulfit kan også om ønsket isoleres i fast form.
- 10 I stedet for ovennævnte natriummetabisulfit kan man anvende et andet alkalimetaltmetabisulfit, alkalimetaldithionat, alkalimetaltbisulfit, alkalimetalthydrosulfit, alkalimetalsulfit og alkalimetalthyposulfit.

- Om ønsket kan man danne den sulfitholdige forbindelse ved
- 15 hjælp af luftformigt svovldioxid, i hvilket tilfælde den virksomme mængde svovldioxid, der skal anvendes, er den samme som beskrevet ovenfor for de virksomme mængder af de alkalimetalsulfitholdige forbindelser. En fordel ved luftformigt svovldioxid er, at man undgår indførelse af alkali-
- 20 metalioner, som måske ikke er ønskelige i farmaceutiske præparater til brug ved behandling af visse patologiske tilstande.

- I praksis har det vist sig, at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede cholinsalicylatsulfitholdige forbindelser, både i fast form og i opløsning, er i det væsent-
- 25 lige fri for farve, selv efter længere lagringsperioder. Dette kan let påvises ved sammenligning af farven, der dannes efter 24 timers opvarmning ved 90-95°C i en vandig opløsning af cholinsalicylat, med farven i en på lignende måde behandlet opløsning, der indeholder samme molære koncentration af
- 30 en af de omhandlede forbindelser. Når de ovennævnte respektive opløsninger opvarmes 24 timer ved en temperatur fra 90-95°C, udvikles en lyserød farve i den vandige opløsning af cholinsalicylat, medens opløsningerne, der er fremstillet med de omhandlede forbindelser, så at sige er farveløse.

Den effektive koncentration af de omhandlede cholinsalicylat-sulfitholdige forbindelser er 0,01-5%, fortrinsvis 0,05-2,5%, baseret på vægten af cholinsalicylat.

De omhandlede cholinsalicylatsulfitholdige forbindelser har
5 ikke alene en gunstig virkning på fremkomsten af farve i cholinsalicylatformuleringer, men også på farvedannelsen i andre salicylatpræparater, hvilket illustreres ved hjælp af nedenstående sammenligningsforsøg.

100 ml 5%'s vandig natriumsalicylatopløsning fremstilles og
10 opdeles i to 50 ml's portioner. Til den ene portion sættes 0,5 vægtprocent cholinsalicylataalkalimetalsulfitholdig forbindelse, medens den anden portion forbliver ubehandlet. De to opløsninger anbringes i hver sin kvartsglasflaske og bestråles med ultraviolet lys ved 37°C. Opløsningerne undersø-
15 ges regelmæssigt med henblik på udvikling af farve.

På tilsvarende måde afprøves en mættet acetylsalicylatopløsning, en 10%'s natrium-p-aminosalicylatopløsning og en mættet methylsalicylatopløsning.

Forsøgsresultaterne er anført i nedenstående tabel I, hvoraf
20 det fremgår, at de cholinsalicylatsulfitholdige forbindelser undertrykker eller hæmmer farvedannelsen i de salicylatholdige farmaceutiske præparater.

Tabel I

Tid inden optagelse af farve *

Forsøgsforbindelse	Na-salicylat- opløsning (5%)	Mættet acetyl- salicylatop- løsning	Na-p-amino-sali- cylatopløsning (10%)	Mættet methyl- salicylatop- løsning
Ubehandlet kontrol	8 timer	4 timer	6 timer	6 timer
Cholinsalicylatsulfitholdige forbindelser				
Chol.-sal.-Na-sulfit	2 uger	3 uger	5 uger	4 uger
Chol.-sal.-Na-bisulfit	5 uger	4 uger	4 uger	4 uger
Chol.-sal.-Na-metabisulfit	6 uger	6 uger	5 uger	5 uger
Chol.-sal.-Na-dithionat	4 uger	5 uger	4 uger	3 uger
Chol.-sal.-Na-hydrosulfit	6 uger	3 uger	4 uger	3 uger
Chol.-sal.-Na-hyposulfit	8 uger	6 uger	5 uger	3 uger
Chol.-sal.-K-sulfit	3 uger	4 uger	4 uger	3 uger
Chol.-sal.-K-bisulfit	4 uger	5 uger	5 uger	4 uger
Chol.-sal.-K-metabisulfit	5 uger	3 uger	3 uger	5 uger
Chol.-sal.-K-dithionat	3 uger	4 uger	4 uger	5 uger
Chol.-sal.-K-hydrosulfit	4 uger	6 uger	6 uger	4 uger
Chol.-sal.-K-hyposulfit	5 uger	5 uger	5 uger	5 uger
Chol.-sal.-Li-sulfit	4 uger	4 uger	3 uger	4 uger
Chol.-sal.-Li-bisulfit	3 uger	3 uger	4 uger	5 uger
Chol.-sal.-Li-metabisulfit	5 uger	5 uger	5 uger	4 uger
Chol.-sal.-Li-dithionat	4 uger	3 uger	3 uger	4 uger
Chol.-sal.-Li-hydrosulfit	5 uger	4 uger	4 uger	4 uger
Chol.-sal.-Li-hyposulfit	3 uger	4 uger	4 uger	4 uger

* Bestråling med ultraviolet lys ved 37°C

De følgende eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

Eksempel 1.

Til 1000ml af en 0,5 M vandig opløsning af cholincarbonat sættes
5 52,5 g natriumbisulfit (vandfrit) og 69,0 g salicylsyre. Hver
af de faste reagenser tilsættes skiftevis i små portioner og
under konstant omrøring. Opløsningens pH-værdi bestemmes
straks efter tilsætning af hver portion for at undgå, at op-
løsningens pH-værdi falder under 4. Når alle de faste reagen-
10 ser er tilsat, og udviklingen af carbondioxid er ophørt, op-
varmes opløsningen forsigtigt til 35°C for at fjerne eventuelt
tilbageværende opløst carbondioxid. Opløsningen af cholinsa-
licylatnatriumbisulfit, der således er dannet, er i det væ-
sentlige fri for farve og er tilstrækkeligt rent til at an-
15 vendes som sådan eller til yderligere farmaceutisk fremstil-
ling. Analyse af forbindelsen cholinsalicylatnatriumbisul-
fit er i god overensstemmelse med teoretiske værdier for ind-
hold af salicylat. Beregnet: 57 vægtprocent salicylatdel,
baseret på vægten af cholinsalicylat. Fundet: 56,9% salicy-
20 latdel.

Ved opvarmning af opløsningen af det dannede cholinsalicylat-
natriumbisulfit i 24 timer ved en temperatur på 90-95°C er
der faktisk ingen forandring fra den oprindelige farve. Cholin-
salicylatnatriumbisulfitopløsningens pH-værdi er mellem 6 og
25 6,8.

Den specifikke elektriske ledningsevne af en 0,5 M opløsning
af cholinsalicylatnatriumbisulfit bestemt ved 25°C er
6,654 x 10⁻³ mho. Den specifikke elektriske ledningsevne af
en 0,5 M vandig opløsning af cholinsalicylat er 3,448 x
30 10⁻² mho. Den specifikke elektriske ledningsevne af en 0,5 M
opløsning af natriumbisulfit er 9,9125 x 10⁻² mho. Den bereg-
nede specifikke elektriske ledningsevne for en blanding, der
indeholder en 0,5 M opløsning af cholinsalicylat og en 0,5 M
natriumbisulfitopløsning er 13,3605 x 10⁻² mho, baseret på

deres aritmetiske sum af værdierne. Forskellen i elektrisk ledningsevne fra cholinsalicylatnatriumbisulfit og fra dets komponentdele viser dannelse af en ny forbindelse.

Eksempel 2.

- 5 Til 500 cm³ propylenglycol sættes 82,6 g cholinhydrogen-carbonat, og blandingen omrøres, indtil der er opnået fuld-
stændig opløsning. 95,06 g natriummetabisulfit og 69,0 g
salicylsyre tilsættes i små portioner, medens man kontrolle-
rer, at pH-værdien er mellem 4,5 og 7. Blandingen omrøres,
10 indtil udviklingen af carbondioxid er ophørt. Forsigtig op-
varmning kan anvendes for at opnå opløsning og for at lette
fjernelsen af carbondioxid. Opløsningen indeholder det dan-
nede cholinsalicylatnatriummetabisulfit.

- En passende prøve af den dannede cholinsalicylatnatrium-
15 metabisulfitopløsning fortyndes med så meget destilleret
vand, at der opnås en koncentration på 0,1 M cholinsalicylat-
natriummetabisulfit, og den specifikke elektriske lednings-
evne bestemmes til at være $1,064 \times 10^{-2}$ mho. Den specifikke
elektriske ledningsevne for en 0,1 M opløsning af cholinsali-
20 cylat er $4,19 \times 10^{-3}$ mho, og den specifikke elektriske led-
ningsevne for en 0,1 M opløsning af natriummetabisulfit er
 $1,46 \times 10^{-2}$ mho. Reduceringen i specifik elektrisk lednings-
evne for forbindelsen, cholinsalicylatnatriummetabisulfit,
sammenlignet med den aritmetiske sum af ledningsevnerne for
25 blandingen af de enkelte komponenter viser dannelsen af en
hidtil ukendt forbindelse.

Eksempel 3.

- Til en egnet beholder, der indeholder 100 ml destilleret vand,
sættes 0,1 mol cholincitrat og 0,1 mol lithiumsali-
30 Blandingen omrøres, indtil der opnås fuldstændig opløsning.
Opløsningsmidlet fjernes ved vakuumdestillation, og remanen-
sen opløses i vandfri amylalkohol og filtreres. Opløsningen
sættes i issskab for at krystallisere efter tilsætning af til-

strækkeligt acetone til, at der forårsages uklarhed. Det krystalliserede lithiumcitrat fjernes ved filtrering, og filtratet koncentrerer i vakuum. Til remanensen sættes 250 cm³ vandig opløsning indeholdende 0,1 mol natriumhypo-

5 sulfit, og blandingen filtreres, og opløsningsmidlet fjernes på ny i vakuum for at give cholinsalicylatnatriumhyposulfit.

Den specifikke elektriske ledningsevne bestemt for en 0,5 M opløsning af cholinsalicylatnatriumhyposulfit er 6,31 x 10⁻³ mho, som er mindre end den beregnede sum af de speci-

10 fikke elektriske ledningsevner bestemt for en ækvimolær koncentration af de enkelte komponenter.

Eksempel 4.

Til en vandig opløsning, der består af 5 g cholinsalicylat opløst i 100 ml destilleret vand, sættes 7,26 g natrium-

15 dithionat. Blandingens omrøres og filtreres. Filtratet indeholder en opløsning af cholinsalicylatnatriumdithionat, som kan anvendes til videre farmaceutisk fremstilling eller doseres som sådan. Den aritmetiske sum af den specifikke led-

20 ningsevne for ækvimolære koncentrationer af natriumdithionat og cholinsalicylat er $9,82 \times 10^{-2}$ mho. Den specifikke elektriske ledningsevne af en 0,25 M opløsning af cholinsalicylatnatriumdithionat er $5,36 \times 10^{-2}$ mho, hvilket er mindre end den beregnede sum af de separate værdier.

Eksempel 5.

25 Til en vandig opløsning, der indeholder 28,5 g cholincarbonat, sættes 13,8 g salicylsyre og 12,6 g natriumsulfit. Blandingens omrøres, indtil der er opnået fuldstændig opløsning, og udviklingen af gasser ophører. pH ligger mellem 4,5 og 7. Opløsningen af det således dannede cholinsalicylatnatrium-

30 sulfit er tilstrækkelig ren til at anvendes til yderligere farmaceutisk fremstilling. Forbindelsen cholinsalicylatnatriumsulfit kan opnås ved at fjerne opløsningsmidlet i højvakuum ved hjælp af forsigtig opvarmning. Forbindelsen er en

farveløs krystal, som er stærkt hygroskopisk og hurtigt absorberer vand ved berøring med atmosfæren. En 0,1 M opløsning af cholinsalicylatnatriumsulfit har en specifik elektrisk ledningsevne på $8,16 \times 10^{-3}$ mho.

5

Eksempel 6.

I en trehalset rundbundet kolbe forsynet med omrører, gastilledningsrør og afgangsrør forsynet med fælde anbringes 100 ml vandig opløsning indeholdende 0,1 mol cholinsalicylat. Omrøringen begynder, og opløsningen afkøles til ca. 0°C . Gasformigt svovldioxid ledes derpå gennem opløsningen, indtil stigningen i opløsningens nettovægt er 8 g (svarende til et 15% 's overskud). Man bør være opmærksom på, at opløsningens temperatur ikke overstiger 5°C . Når den nødvendige mængde svovldioxid er tilsat, fortsættes omrøringen, medens opløsningen opvarmes til stuetemperatur. Et lige så stort rumfang destilleret vand tilsættes, og den resulterende opløsning, der indeholder det dannede cholinsalicylatsvovldioxid, er i tilstrækkelig ren form til anvendelse som sådan eller til yderligere farmaceutisk fremstilling. 0,05 M opløsning af cholinsalicylatsulfit har en specifik elektrisk ledningsevne på $9,87 \times 10^{-4}$ mho.

Eksempel 7.

I stedet for natriumbisulfit anvendt som beskrevet i eksempel 1, natriummetabisulfit anvendt som beskrevet i eksempel 2, natriumhydrosulfit anvendt som beskrevet i eksempel 3, natriumhyposulfit anvendt som beskrevet i eksempel 4, natriumdithionat anvendt som beskrevet i eksempel 5 og natriumsulfit anvendt som beskrevet i eksempel 6 kan der anvendes en forbindelse i ækvimolære proportioner udvalgt fra gruppen, der består af natriumsulfit, natriumbisulfit, natriummetabisulfit, natriumdithionat, natriumhydrosulfit, natriumhyposulfit, lithiumsulfit, lithiumbisulfit, lithiummetabisulfit, lithiumdithionat, lithiumhydrosulfit, lithiumhyposulfit, kaliumsulfit, kaliumbisulfit, kaliummetabisulfit, kaliumdithionat, kaliumhydrosulfit og kaliumhyposulfit. Da resten af trinene er

de samme, dannes den respektive cholinsalicylataalkalimetalsulfitholdige forbindelse. En 0,05 M vandig opløsning af ovennævnte dannede cholinsalicylataalkalimetalsulfitholdige forbindelse har følgende specifikke elektriske ledningsevne.

5	Forbindelse	Elektrisk modstand (ohm)	Specifik elektrisk ledningsevne ($\times 10^{-3}$ mho)
	Cholinsalicylatnatriumsulfit	41,1	1,93
	Cholinsalicylatnatriumbisulfit	30,4	2,61
	Cholinsalicylatnatriummetabisulfit	18,8	4,21
	Cholinsalicylatnatriumdithionat	16,8	4,71
10	Cholinsalicylatnatriumhydrosulfit	34,3	2,31
	Cholinsalicylatnatriumhyposulfit	27,3	2,91
	Cholinsalicylatkaliumsulfit	37,2	2,13
	Cholinsalicylatkaliumbisulfit	26,3	3,01
	Cholinsalicylatkaliummetabisulfit	15,5	5,13
15	Cholinsalicylatkaliumdithionat	17,3	4,58
	Cholinsalicylatkaliumhydrosulfit	22,0	3,61
	Cholinsalicylatkaliumhyposulfit	25,4	3,12
	Cholinsalicylatlithiumsulfit	37,2	2,13
	Cholinsalicylatlithiumbisulfit	28,2	2,81
20	Cholinsalicylatlithiummetabisulfit	16,2	4,89
	Cholinsalicylatlithiumdithionat	15,6	5,07
	Cholinsalicylatlithiumhydrosulfit	27,3	2,91
	Cholinsalicylatlithiumhyposulfit	23,2	3,42

Den specifikke elektriske ledningsevne for en 0,05 M opløsning af de enkelte reagenser er:

25	Reagens	Elektrisk modstand (ohm)	Specifik elektrisk ledningsevne ($\times 10^{-3}$ mho)
	Natriumsulfit	51,4	1,543
	Natriumbisulfit	34,3	2,31
	Natriummetabisulfit	18,17	4,36
30	Natriumdithionat	17,1	4,637
	Natriumhydrosulfit	39,9	1,987
	Natriumhyposulfit	29,9	2,652

Fortsat:		Elektrisk modstand (ohm)	Specifik elektrisk ledningsevne (x 10 ⁻³ mho)
Reagenser			
	Lithiumsulfit	49,6	1,764
	Lithiumbisulfit	37,1	2,137
	Lithiummetabisulfit	17,9	4,430
5	Lithiumdithionat	17,0	4,665
	Lithiumhydrosulfit	37,7	2,103
	Lithiumhyposulfit	28,9	2,744
	Kaliumsulfit	47,2	1,680
	Kaliumbisulfit	32,1	2,470
10	Kaliummetabisulfit	16,9	4,692
	Kaliumdithionat	16,3	4,800
	Kaliumhydrosulfit	26,1	3,038
	Kaliumhyposulfit	26,7	2,970
	Cholinsalicylat	78,4	1,01

15

Eksempel 8.

Til 100 ml af en frisk tilberedt opløsning, der indeholder 50 g cholinsalicylat, sættes 1,25 g cholinsalicylatnatriummetabisulfit. Blandingen omrøres, filtreres og pakkes i enhedsdoseringsform til dosering. Selv efter længere tids opbevaring er den farmaceutiske komposition stort set ufarvet. Opløsningsmidlet, der skal danne nævnte opløsning, kan være vand, ethanol, glycerol, propylenglycol, polyoxyethylenglycol eller blandinger deraf. Egnede smagsstoffer kan om ønsket tilsættes.

25 I stedet for ovennævnte cholinsalicylatnatriummetabisulfit kan der i lige vægt anvendes en forbindelse udvalgt fra gruppen, der består af cholinsalicylatnatriumsulfit, cholinsalicylatnatriumbisulfit, cholinsalicylatnatriumdithionat, cholinsalicylatnatriumhydrosulfit, cholinsalicylathyposulfit, 30 cholinsalicylatkaliumsulfit, cholinsalicylatkaliumbisulfit, cholinsalicylatkaliummetabisulfit, cholinsalicylatkaliumdithionat, cholinsalicylatkaliumhydrosulfit, cholinsalicylat-

kaliumhyposulfit, cholinsalicylatlithiumsulfit, cholinsalicylatlithiumbisulfit, cholinsalicylatlithiummetabisulfit, cholinsalicylatlithiumdithionat, cholinsalicylatlithiumhydro-sulfit, cholinsalicylatlithiumhyposulfit i samme koncen-
5 tion som den, der er beskrevet for cholinsalicylatnatrium-metabisulfit. Det optimale virksomme område for farvestabi-
lisering for de omhandlede cholinsalicylataalkalimetalsulfit-
holdige forbindelser, der er beskrevet ovenfor, er mindst
0,01% og højst 5,0% og fortrinsvis 0,5% til 2,5%, baseret på
10 vægten af den anvendte aktive salicylatforbindelse. Tilsættes
mere end 5%, ændres pH-værdien, hvilket kan forstyrre stabi-
liteten af salicylatforbindelserne.

Eksempel 9.

Ønsker man en fast doseringsform, som f.eks. kapsler, tab-
15 letter, salver eller geler, anvendes enten en koncentreret
opløsning af cholinsalicylat, som f.eks. en opløsning, der
indeholder fra 80-90% cholinsalicylat, eller den faste form
af cholinsalicylat. Den stabiliserende nye forbindelse, som
f.eks. cholinsalicylatlithiummetabisulfit, 0,05%, sættes til
20 cholinsalicylatet før dets blanding med basismaterialet eller
bærestoffet. Resten af trinene, der er nødvendige for at
tilberede det respektive farmaceutiske præparat, gennemføres
på kendt måde, og selv efter længere tids opbevaring frem-
kommer der ingen farve i præparatet.

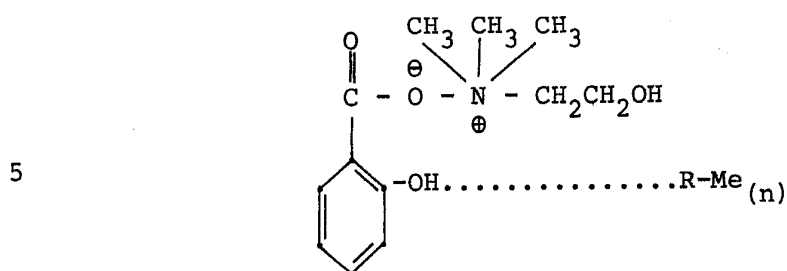
25 Ved tilberedning af en tablet kan anvendes bærere og/eller
fortyndingsmidler, såsom magnesiumsulfat, lactose, sucrose,
stivelse eller blandinger deraf, enten med en koncentreret
opløsning af cholinsalicylat eller dets tørre form. Efter
blanding af de aktive ingredienser og den stabiliserende for-
30 bindelse med fortyndingsmidlet og/eller bæreren kan man til-
sætte egnede granuleringsmidler og tabletsmøremidler. Tablet-
ter af egnet størrelse, der indeholder en passende mængde
cholinsalicylat, tilberedes derpå ved kompression.

Foretrækkes kapsler, fyldes en blanding af ovennævnte bærer plus det aktive stof og en passende mængde af den farvestabiliserende nye forbindelse, der er beskrevet heri, direkte i kapsler af egnet størrelse og form.

- 5 Ønskes salver, geler og suppositorier, blandes de aktive bestanddele og den udvalgte farvestabiliserende nye forbindelse og sættes til den egnede farmaceutisk antagelige salvebase, gelbærestof eller suppositoriebasismateriale, og det hele males for at opnå ensartet fordeling. Det færdige salve-
- 10 eller gelpræparat pakkes derpå i enhedsdoseringsformer til dosering, medens suppositoriemassen formes til suppositorier af egnet størrelse til dosering.

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af eventuelt i opløst form foreliggende cholinsalicylatsulfitholdige forbindelser med den almene formel



- hvor Me betyder natrium, kalium eller lithium, og R er sulfid, bisulfid, metabisulfid, dithionat, hydrosulfid eller hyposulfid, og n er 1 eller 2, eller R er SO_2 , og n er 0, kendes det ved, at man i nærværelse af et opløsningsmiddel lader en cholinholdig forbindelse, nemlig cholin-citrat, -carbonat, -bicarbonat eller -salicylat, reagere med en ækvimolær mængde af en sulfitholdig forbindelse, nemlig svovldioxid, natriumsulfid, -bisulfid, -metabisulfid, -dithionat, -hydrosulfid eller -hyposulfid, kaliumsulfid, bisulfid, -metabisulfid, -dithionat, -hydrosulfid eller -hyposulfid eller lithiumsulfid, -bisulfid, -metabisulfid, -dithionat, -hydrosulfid eller -hyposulfid, og om nødvendigt med en ækvimolær mængde af salicylsyre, ved en pH-værdi på mellem 4,5 og 7, hvorefter den dannede cholinsalicylatsulfitholdige forbindelse om ønsket isoleres fra reaktionsblandingen.

Fremdragne publikationer:
