



22

275 706

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H, de nacionalidad alemana, domiciliada en MANNHEIM-WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PREPARADOS DE SITOSTERINA DE GRAN VALOR TERAPEUTICO".

==.==.==.==.==.==.==.==.==

En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones que se ocupaban de la función de la sitosterina como supuestos antagonistas en relación con la formación y resorción de la colestero-
5 aplicación terapéutica de esta fitosterina en el tratamiento de la
aterosclerosis son muy dispares dados los resultados sumamente distintos entre sí de los estudios realizados hasta ahora sobre el particular.

10 Los propios estudios realizados por la solicitante han demostrado que existe una actividad anti-esclerosa de la sitosterina, sólo cuando se la suministra al organismo en forma muy finamente



22

dispersa; el grado óptimo parece ser el de 1 a 10 micrones. Merced a estas verificaciones, las grandes divergencias de los resultados observaos y comunicados hasta ahora tienen una sencilla explicación:

15 los distintos autores traían evidentemente entre manos un material muy diferente en cuanto a su grado de finura. La solicitante halló de todos modos que la sitosterina ordinariamente dispersa existente en el mercado carece prácticamente de eficacia en relación con el nivel de colesiterina del suero.

20 Sin embargo, la aplicación terapéutica de sitosterina con el necesario grado de descomposición se ve contrarrestada, no sólo por el elevado volumen específico de semejante producto (!peso específico, aproximadamente 0,1 !) sino también por su hidrofobia extraordinariamente intensa en principio parece totalmente imposible el ingerir en el necesario grado de finura las altas dosis
25 (6/10 g por día) precisas para la administración oral.

La finalidad de la solicitante era, pues, crear un procedimiento, con cuya ayuda se pudiesen obtener en forma técnicamente lucrativa unos preparados aplicables de sitosterina con el grado
30 de finura requerido por el organismo; a este trabajo se oponían - en uno u otro sentido, o en sentidos interferidos - las siguientes dificultades fundamentales:

1º La necesaria descomposición fina de la sitosterina - en general grumosa o apelmazada - existente en el mercado no se puede, con
35 seguir con los dispositivos molidores corrientes. Y si con estos puede obtenerse ya un producto molido con la suficiente finura, la sitosterina plástica de por sí produce entonces al cabo de poco tiempo un atascamiento del aparato.

273708



22

40

2ª Una compresión del elevado volumen de la sitosterina finamente dividida por prensado da lugar a una alteración de la estructura fina; los comprimidos de material finamente disperso con caracter primario confeccionados según la práctica corrientemente aplicada, son prácticamente ineficaces (exactamente lo mismo que el producto comercial).

45

3ª La fabricación de sitosterina dividida con la suficiente finura, por disolución de la sitosterina bruta en un disolvente orgánico, por ejemplo acetona, y por precipitación de la solución con agua, es laboriosa y costosa, ya que - como está comprobado - el producto grumoso de la precipitación (compuesto como del 30% de sitosterina y 70% de agua), por una parte ~~tiene~~ tiene muy obstinadamente restos del disolvente orgánico y, después, su secado vuelve a neutralizar en gran parte la fina división conseguida con la precipitación.

50

55

4ª. Una compresión por suspensión de sitosterina finamente dispersa en agua, es de por sí muy penosa y requiere mucho tiempo.

5ª. Las suspensiones acuosas, o pastas, de sitosterina finamente dividida presentan además una típica tixotropía, notoriamente tanto más cuanto más finos eran los cristales.

60

Según se ha descubierto ahora, por el procedimiento de la presente solicitud y superando las citadas dificultades, se pueden obtener de la siguiente manera preparados de sitosterina muy eficaces y cómodos de ingerir:

65

En dispositivos molidores de suficiente capacidad trituradora, se muele en partículas de un tamaño por debajo de 30 micrones, de preferencia entre 5 y 10 micrones, sitosterina ordinariamente dispersa del tipo comercial o existente en cualquier otra forma en presencia de materias de relleno apropiadas, por ejemplo, azúcares cristalizados, tales como en bruto o lactosa. Para esto están particu-



larmente indicados los llamados molinos de chorro. El producto a
70 moler se amasa en presencia de gelatina o de metilcelulosa, con
lo que - según sea la cantidad de agua - se obtienen suspensiones
fluídas hasta pastas, las cuales no presentan ninguna notable tixotropía.

75 Debe considerarse como sumamente sorprendente el fenómeno
de que la gelatina y la metilcelulosa sirven, no obstante, de ordinario como sustancias de espesamiento. Se trata evidentemente de un comportamiento específico de la gelatina y de la metilcelulosa en este caso particular, ya que las adiciones de aligantes y otros derivados de la celulosa no neutralizan la tixotropía de las suspensiones de sitosterina.
80

Por lo general es suficiente una adición aproximadamente de 0,1-2% de metilcelulosa o de 1-4% de gelatina, referida a la cantidad de sitosterina empleada. (si se emplea demasiada gelatina o metilcelulosa en el amasado, se pone entonces en primer término
85 de manifiesto el efecto de espesamiento típico de ella; es decir, que se obtiene entonces una masa gelatinosa inservible para la presente finalidad.) Durante el amasado pueden agregarse, además, los correctores de gusto, agentes conservadores, etc., que se quiera.

Pueden obtenerse formas de administración particularmente ventajosas de las suspensiones o pastas de sitosterina a fabricar
90 según el invento, por liofilización de las mismas.

Ejemplo 1

30 kg de sitosterina comercial (en caso dado después de una suficiente trituración previa) se mezclan con 7,5 kg de azúcar en bruto cristalizada. En uno de los denominados molinos de chorro se muele la mezcla hasta un tamaño de partícula de unos 10 micrones.
95 El producto molido se remueve con una solución - preparada en caliente y dejada enfriar - de 1 kg de gelatina, 12,5 kg de azúcar,

275706



100 100 g de ácido sórbico y 300 g de una solución de vainilla alcohó-
lica al 1% en 48,6 kg de agua, hasta obtener una masa homogénea.

El producto obtenido puede administrarse directamente como "Pasta de sitosterina", y en caso de envasarla en tubos, durante la fabricación de la masa pastosa se sustituye convenientemente por glicerina un 10% aproximadamente de la cantidad de agua antes
105 citada con el fin de impedir que más tarde se peguen los cierres de los tubos.

Por liofilización de la masa pastosa se obtiene un "Granulado de sitosterina" particularmente bien adecuado para algunos casos de aplicación terapéutica.

110 Ejemplo 2

40 kg de sitosterina comercial (eventualmente después de una suficiente trituración previa) se mezclan con 10,0 kg de azúcar en bruto cristalizada. En uno de los llamados molinos de chorro se muele la mezcla hasta un tamaño de partícula de unos 10 micrones
115 El producto molido se remueve con una solución (preparada en caliente y dejada enfriar) de 0,5 kg de metilcelulosa, 12,5 kg de azúcar, 100 g de ácido sórbico y 300 g de una solución alcohólica de vainilla al 1% en 36,6 kg de agua hasta obtener una masa homogénea.

El producto obtenido puede administrarse directamente como
120 "Jarabe de sitosterina" y en caso de envasar el mismo en frascos, durante la fabricación del jarabe se sustituye convenientemente por glicerina como un 10% de la cantidad de agua indicada para impedir que más tarde se peguen los tapones de los frascos.

Por liofilización del jarabe se obtiene un "Granulado de sitosterina" particularmente bien adecuado para algunos casos de aplica-
125 ción terapéutica.



NOTA

275706

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

130 1.- Procedimiento para la fabricación de preparados de sitosterina de gran valor terapéutico, caracterizado porque la sitosterina ordinariamente dispersa disponible (por ejemplo de calidad comercial) es molida en presencia de cantidades suficientes de cuerpos de relleno en partículas de tamaño por debajo de 30 micrones, y al producto molido se le suspende en presencia de gelatina o metilcelulosa con agua - a la que si se desea pueden agregarse correctores de gusto, 135 agentes conservantes, etc., corrientes - y de las suspensiones obtenidas de esta manera se eliminan en caso dado el agua total o parcialmente.

140 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la sitosterina es triturada hasta unos 1-10 micrones.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2 caracterizado porque la trituración de la sitosterina se realiza en un molino de chorro, en presencia de lactosa o azúcar en bruto cristalizada.

145 4.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 3 caracterizado porque se emplea como un 3% de gelatina, ó 1% de metilcelulosa, referido a la cantidad empleada de sitosterina.

150 5.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 a 4 caracterizado porque la eliminación total o parcial del agua de las suspensiones acuosas se lleva a cabo por secado por congelación.

6.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PREPARADOS DE SITOSTERINA DE GRAN VALOR TERAPEUTICO".

155 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 MAR, 1962

CARLOS CEREZEDA SABELAS