



PATENTE DE INTRODUCCION

0.339

292 048

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de un producto farmacéutico".

Solicitante: MARTIN & HARRIS (PRIVATE) LIMITED, entidad india, residente en: Mercantile Buildings, Lallbazar, Calcuta -1, West Bengal, India.

Este invento se refiere a una preparación farmacéutica y se funda en el descubrimiento de - que es posible usar una emulsión acuosa de linoleato de etilo, como inyección parenteral para la curación de dolencias en las que está indicado un nivel

5.



elevado de plasma colesterol en la sangre.

Sobre la base de este descubrimiento, este invento consiste en una preparaci3n farmac3utica que contiene una emulsi3n acuosa de linoleato de etilo.

5. Dicha emulsi3n puede prepararse utilizando mono-estearato de glicerol, como agente emulsionador.

10. Se ha comprobado que la presencia de glucosas como componente adicional, favorece la estabilidad de dicha emulsi3n.

La emulsificaci3n debe realizarse en una atm3sfera de gas inerte, por ejemplo nitr3geno, con agitaci3n en3rgica, hasta que los gl3bulos sean del tama1o de 1 μ observados al microscopio.

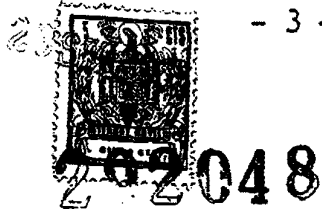
15. Despu3s de la emulsificaci3n, el producto emulsionado debe guardarse en recipientes color topacio y esterilizados en un autoclave a una presi3n de 1,5 kg/cm2.

20. El proceso de emulsionamiento se aclara en el ejemplo que figura a continuaci3n:

EJEMPLO - Los componentes precisos para la preparaci3n de la emulsi3n, son los siguientes:

- | | | |
|-----|---------------------------|--------------|
| | Linoleato de etilo | 50 g |
| | Monoestearato de glicerol | 1,25 g |
| 25. | Glucosa | 5 g |
| | Agua bidestilada | hasta 100 cc |

30. Una mezcla de los componentes citados, se vierte en un frasco de 250 cc y fondo circular, con un agitador el3ctrico y se agita en3rgicamente durante 3 horas en una atm3sfera de gas inerte (nitr3geno)



7

hasta que el tamaño de los glòbulos sea de 1 μ , ob-
servados al microscopio. Cuando la emulsiòn està -
completamente preparada, se llenan con ella recipien-
tes color topacio y se esteriliza en un autoclave, a
5. una presiòn de 1,5 kg/cm².

Una emulsiòn preparada del modo descrito
anteriormente es adecuada para la inyecciòn parente-
ral en todos los casos de dolencias en las que està
indicado un nivel elevado de plasma-colesterol en la
10. sangre.

Esto resulta evidente de los experimentos
descritos a continuaciòn.

EXPERIMENTOS - Estos experimentos se realizaron con
conejos, ratas y monos.

15. En los experimentos con conejos (8 animales)
los contenidos de colesterol de su sangre, se averi-
guaron como se explica en las tablas 1 a 7 que figu-
ran a continuaciòn.

Datos sobre experimentos con animales

20. Animales: 8 conejos

TABLA N^o 1.

Contenido de colesterol en sangre antes de
causar la lesiòn

25.	n ^o de serie	Peso del cuer-	Colesterol	Coolest-	Estado
	de los ani-	po en kilogra-	libre por	rol total	general
	males.	mos.	100 cc de	por 100 cc	y otras
			sangre,	de sangre	observa-
			mg.	en mg.	ciones.
30.	1	0.979	69.4	139.0)

28 SEP



- 4 -

292048

	2	1.569	87.8	132.8)
	3	1.183	75.3	136.3)
	4	1.331	74.8	138.3)
	5	0.795	66.6	126.8) Buen
5.	6	0.815	68.3	131.7) estado
	7	1.009	79.5	136.5)
	8	1.089	78.7	135.4)

TABLA Nº 2.

10. Contenido de colesterol después de causar la lesión, durante un periodo de 35 días después de interrumpir la ingestión de productos químicos productos de la lesión.

Animales: 6 conejos

15.

Nº de serie de los animales.	Peso del cuerpo en kilogramos.	Colesterol por 100 cc de sangre, en mg.	Coolestrol total por 100 cc de sangre, en mg.	Otras observaciones.
20.				

20.

25.

30.

	1	0.860	198.3	430.8	(Estado general muy débil)
	2	1.460	236.3	525.9	(4 patas paralizadas.)
	3	1.086	206.9	485.1	Muy débil
	4	1.236	219.1	478.3	Muy débil
	5	0.751	185.2	400.6	muy) Con
	6	0.768	179.3	402.1	débil) trol muy débil)
30.	7	Control			
	8	Control			



292048

TABLA N° 3.

Contenido de colesterol después de 21 horas de inyección intravenosa de 1 cc de emulsión, que contenía 50 mg de linoleato de etilo, después

5. Animales: 3 conejos (inducidos)

	N° de serie de los animales.	peso del cuerpo en kilogramos.	Colesterol libre por 100 cc de sangre, en mg	Colesterol total por 100 cc de sangre en mg	Otras observaciones.
10.	1	0.860	108.7	261.6	Estado general mejor.
15.	2	1.480	151.5	393.9	Mejor trata de ponerse de pié
20.	3	1.086	98.6	340.3	Mejor

TABLA N° 4.

Contenido de colesterol después de 117 horas de la primera inyección.

25. Durante este período se inyectan por vía intravenosa 250 mg de linoleato de etilo en emulsión, a intervalos de 24 horas, a razón de 1 cc por inyección conteniendo 50 mg de ester después de

30. Animales: 3 conejos inducidos



292048

	Nº de serie	Peso del cuer- po en kilogra- mos	Coolesterol libre por 100 cc de sangre, en mg	Coeste- rol total por 100 cc de san- gre en mg	Otras obser- vacio- nes.
5.					
	1	0.860	69.9	140.1	Mejor
	2	1.473	86.2	138.2	Mejor,
10.					puede sos- tenerse - sobre las piernas
	3	1.087	73.8	139.6	Mejor
15.					

TABLA Nº 5.

Contenido de coolesterol despues de 168 horas de la primera inyeccion y despues de inyectar un total de 300 mg de linoleato de etilo, despues de

20. Animales: 3 conejos inducidos

	Nº de serie	Peso del cuer- po en kilogra- mos	Coolesterol libre por 100 cc de sangre en mg	Coeste- rol to- tal por 100 cc de sangre en mg	Otras obser- vacio- nes
25.					
	1	0.860	63.1 m.g.	80.7. m.g	Mejor
	2	1.473	74.3 m.g.	83.3 m.g	Mejor, puede moverse
30.					



2048

3 1.088 72.3 m.g. 110.1 m.g. Mejor

TABLA N° 6. Control de los conejos inducidos.

5. Contenido de colesterol y otras condiciones del animal después de inducir las lesiones; la ingestión de productos químicos productores de la lesión - se interrumpe 35 días después de la iniciación, y no se realiza inyección alguna. El cálculo del colesterol se realizó el día 37.

10. Animales: 3 conejos (inducidos)

	Nº de serie de los animales	Peso del cuerpo en kilogramos	Colesterol libre por 100 cc de sangre, en mg	Colesterol total por 100 cc de sangre en mg	Otras observaciones.
15.	4	1.236	-	-	Murió la mañana del día 37
20.	5	0.752	185.0	398.6	Murió la mañana del día 45
25.	6	0.760	178.0	400.3	Murió la tarde del día 42

TABLA N° 7. Conejos de control sin inducir ni inyectar.

Contenido de colesterol el día 37

30. Animales: 2 conejos



2048

	Nº de serie	Peso del cuerpo de los animales	Colesterol en kilogramos	Colesterol libre por 100 cc de sangre en mg	Colesterol total por 100 cc de sangre en mg	Otras observaciones.
5.	7	1.185	73.8 mg	133.8 mg	Estado Normal	
10.	8	1.134	78.3 mg	133.7 mg	Estado Normal	

15. De los datos que figuran en la tabla 4, se deduce que puede fijarse la dosis curativa para el tratamiento de los animales, a 170 mg de linoleato de etilo en emulsión, por kilogramo del peso del cuerpo del animal.

20. De las tablas 8, 9 y 10 resultará también evidente que inyectando 10 veces la dosis curativa ponderal de una vez, de acuerdo con el peso del cuerpo de los animales en estado normal, como antes se indica, no se observó efecto tóxico.

TOXICIDAD.

TABLA Nº 8.

25. Animales: 3 ratas
Inyección aplicada en la vena caudal



5.

Nº de se- rie de las ratas	Peso del cuerpo - en kilo- gramos	Dosis cu rativa en mg	1ª inyec ción de ester en mg	2ª inyec ción de ester en mg	Ester to tal in- yectado en mg
1	0.236	40.12	325	500	825
2	0.228	38.76	375	700	1075
3	0.211	35.87	350	700	1050

10.

NOTA.- Las ratas números 1 y 2 siguen viviendo con buena salud aún después de haberles inyectado de 20 a 27 veces sus dosis curativas en inyección múltiple, alrededor de 10 veces en cada administración.

15.

TOXICIDAD.

TABLA Nº 9.

Animales: 3 conejos

Inyección administrada en la vena auricular.

20.

Nº de se- rie de los cone- jos.	Peso del cuerpo en kilo- gramos	Dosis cu rativa en mg	1ª inyec ción de ester en mg	2ª inyec ción de ester en mg	Cantidad de total in- yectada en mg
1	1.705	289	750	500	2940
2	1.477	251	500	500	2500
3	1.400	238	250	250	2750

25.

30. NOTA.- Los conejos toleraron una dosis elevada supe-



292048

damental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de -
Introducción por 10 años, en España "Procedimiento -
de preparación de un producto farmacéutico", caracte

5. rizando por lo siguiente:

1ª.- "procedimiento de preparación de un
producto farmacéutico", caracterizado por dispersar
linoleato de etilo en un medio acuoso.

10. 2ª.- Procedimiento según reivindicación -
1ª, caracterizado porque como agente emulsionador se
emplea monoestearato de glicerol.

3ª.- Según 1ª y 2ª, caracterizado porque
como agente estabilizador se emplee glucosa.

15. 4ª.- Procedimiento según reivindicaciones
anteriores, caracterizado porque el producto se este
rilita en autoclave a una presión de 1,05 Kg/c².

20. 5ª.- Procedimiento según anteriores rei -
vindicações, caracterizado por mezclar entre sí -
los componentes y agitarlos energicamente en una at
mòsfera de gas inerte, preferentemente de hidrógeno,
hasta que el tamaño de las partículas dispersas sea
de 1 μ .

25. 6ª.- "Procedimiento de preparación de un
producto farmacéutico"; tal y como queda substancial
mente descrita en la presente Memoria.

Esta memoria consta de once hojas escri -
tas a máquina por una sola cara.

Madrid 20 SEP. 1963

MARTIN & HARRIS

J. GOMEZ ACEBO Y MODRY