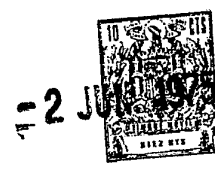


409653



P.- 52.860

U.S. Serial N<sup>os</sup>. 208.887  
& 304.295

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.<sup>2</sup>: *A61K*

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT CORPORATION

entidad norteamericana

establecida en PO Box 66, Wykagyl Station, New Rochelle,  
N.Y. 10804, Estados Unidos de América.

por: "METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION UTIL PARA REDUCIR  
LOS NIVELES DE COLESTEROL Y LIPIDOS EN LOS MAMIFEROS"  
(Clase Internacional A61k)

409653



Esta solicitud corresponde a una solicitud con-  
tinuación en parte de la solicitud pendiente de EE.UU. Se  
rial número 208.887 anteriormente presentada por el soli-  
citante, que fué presentada en EE.UU. el 16 de diciembre  
5 de 1.971.

Este invento se refiere y tiene como objeto un  
método para reducir los niveles de colesterol y otros lí-  
pidos en mamíferos. La teoría médica actual sostiene que  
hay una relación causal entre elevados niveles de coleste-  
10 rol y lípidos y el desarrollo de estado de arteriosclero-  
sis en mamíferos. Los estados arterioscleróticos son una  
causa fundamental y principal de muertes en virtud de su  
relación con el endurecimiento y estrechamiento de las pa-  
redes de los vasos sanguíneos y la aparición de trombosis  
15 que conducen a ataques de la coronaria y a ataques fulmi-  
nantes.

Además, se cree que en muchos estados hiperlipi-  
démicos y/o hipercolesterinémicos una síntesis de coleste-  
rol excesiva o demasiado activa puede ser responsable del  
desarrollo de dicho estado. En algunos estados hiperlipi-  
20 démicos y/o hipercolesterinémicos, el paciente puede no  
sufrir de excesiva síntesis de colesterol sino más bien  
de una incapacidad de metabolizar o movilizar el coleste-  
rol que está siendo producido o distribuido en el siste-  
25 ma. En estos casos, por lo tanto, deberá considerarse que

409653



incluso una síntesis normal de colesterol o lípidos se  
efectúa en un grado demasiado activo o excesivo. Cuando  
en ciertos casos un exceso de colesterol es sintetizado  
o introducido de otro modo dentro del sistema, el cuerpo  
5 reacciona distribuyendo el colesterol en exceso a diver-  
sos depósitos corporales en donde aquel se deposita y acu-  
mula. Entre los depósitos corporales en donde este mate-  
rial de lípidos en exceso puede ser distribuido y deposi-  
tado se incluyen la vesícula biliar, en donde las deposi-  
10 ciones adoptan la forma de piedras de colesterol, y los  
vasos sanguíneos en donde las deposiciones pueden encontrar  
se en la forma de placas arterioescleróticas. Por lo tan-  
to, la presencia de niveles excesivos de colesterol en el  
cuerpo, frente a los cuales el cuerpo reacciona de modo  
15 natural con distribución y deposición del mismo en diver-  
sos depósitos corporales, dá como resultado estados des-  
favorables tales como piedras biliares de colesterol y pla-  
cas arterioescleróticas. Actualmente, se dispone de sus-  
tancias aprobadas medicinalmente que son administradas de  
20 modo profiláctico a pacientes con el fin de reducir los  
niveles de colesterol y lípidos. Tales productos, por ejem-  
plo el clofibrate (disponible comercialmente de Ayerst La-  
boratories bajo el nombre comercial "Atromid") son inhibi-  
dores del colesterol conocidos y deben ser administrados  
25 crónicamente en dosis sustancialmente diarias durante pe-

409653

10



riodos de tiempo extensos y todavía no determinados comple-  
tamente, con el fin de lograr su finalidad. Hasta la fecha,  
no se conoce el posible efecto tóxico que la administración  
crónica de estos agentes inhibidores del colesterol actual-  
5 mente utilizados pueda tener sobre los pacientes que son  
tratados con aquellos.

También se ha intentado reducir la hipercoleste-  
rinemia en mamíferos mediante la utilización de sitostero-  
les, y tales productos se encuentran actualmente asequi-  
10 bles en el mercado (por ejemplo bajo el nombre comercial  
"Cytellin" de la Eli Lilly Company). Estos productos de  
sitosterol no reducen por sí mismos el nivel de colesterol  
en el cuerpo de los mamíferos sino más bien compiten con  
la absorción de colesterol ingerido en los intestinos del  
15 paciente, y la impiden. Así, los sitosteroles actúan como  
inhibidores de la absorción del colesterol, con el resul-  
tado de que el nivel de colesterol en el cuerpo del pa-  
ciente, que es disminuido por metabolismo normal de coles-  
terol, no puede ser repuesto por colesterol ingerido. Por  
20 lo tanto, se puede decir que los sitosteroles actúan en  
cierto modo como movilizadores del colesterol. Sin embargo,  
se ha descubierto que, por un cierto mecanismo no explica-  
do, el paciente reacciona frente a esta reducción en la acu-  
mulación de colesterol en el cuerpo sintetizando coleste-  
25 rol adicional para mantener el nivel original de coleste-

409653



rol en el cuerpo. Por lo tanto, se ha encontrado que este  
tratamiento con sitosteroles es insatisfactorio para dis-  
minuir niveles de colesterol en el cuerpo durante exten-  
sos periodos de tiempo, tal como se requiere en el trata-  
5 miento de pacientes hipercolesterinémicos. Además de ello,  
no se ha manifestado que ninguna de las sustancias adminis-  
tradas hasta ahora para disminuir los niveles de colesterol  
y otros lípidos haya dado como resultado la inversión del  
mecanismo por el cual se depositan concentraciones de coles-  
10 terol en exceso en diversos depósitos del cuerpo, creando  
de este modo los desfavorables estados que anteriormente  
se han descrito.

Se ha manifestado ahora que la etapa limitadora  
de la velocidad en la síntesis de colesterol en el cuerpo  
15 puede ser la conversión de ácido  $3\beta$ -hidroxi- $3\beta$ -metil-  
-glutárico en ácido mevalónico. Esta reacción parece que  
es controlada por la actividad de una enzima catalítica,  
 $3\beta$ -hidroxi- $3\beta$ -metil-glutaril-Co-A-reductasa (citada en  
lo que sigue como "HMG-CoA-reductasa"). Por lo tanto, con-  
20 trolando la actividad de esta enzima se controla la sínte-  
sis de colesterol. Controlando la síntesis de colesterol  
en el cuerpo, es posible invertir el mecanismo por el cual  
el cuerpo distribuye y provoca la deposición del coleste-  
rol corporal en diversos depósitos del cuerpo, tales como  
25 la vesícula biliar y los vasos sanguíneos. La inhibición

409653

10



o supresión de la síntesis de colesterol hace que el cuerpo agote o sustraiga de los diversos depósitos corporales, en los cuales se ha depositado previamente colesterol en exceso, el colesterol en exceso allí depositado y acumulado. Por lo tanto, la supresión de la síntesis de colesterol dará como resultado la reducción global de niveles de colesterol y otros lípidos en el cuerpo. Más particularmente, por supresión de la síntesis de colesterol con una inversión concomitante del mecanismo por el cual el colesterol en exceso es depositado en diversos depósitos corporales, resulta una inversión de estados tales como piedras biliares de colesterol, a saber una reducción en el tamaño o una disolución de las piedras, y de la formación de placas arterioescleróticas en los vasos sanguíneos.

Además de ello, todo el tratamiento terapéutico de los estados hiperlipidémicos aquí descritos sería mejorado si pudiera emplearse un "movilizador" del colesterol, tal como los sitosteroles, sin encontrarse con la reacción desfavorable de una producción acrecentada de colesterol, que hasta ahora se experimenta en relación con la utilización de los mismos.

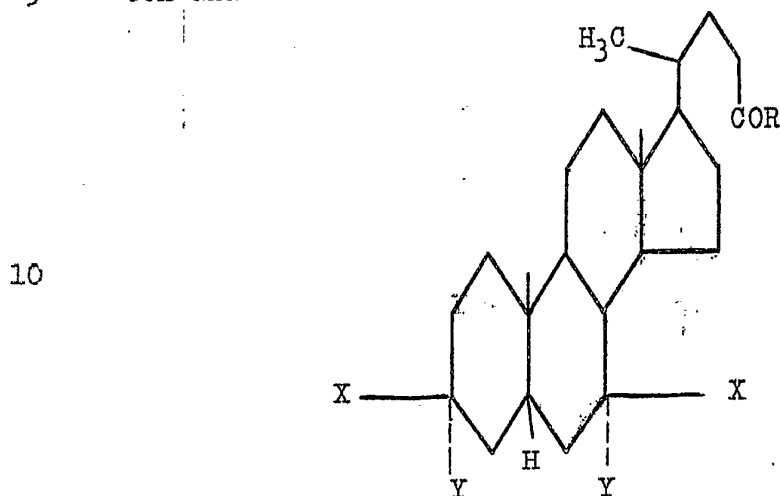
Se ha descubierto ahora un método mediante el cual se pueden reducir de modo satisfactorio y seguro los niveles de colesterol y otros lípidos en mamíferos. Más particularmente, se ha descubierto un método para reducir

409653

29



los niveles de colesterol y lípidos de mamíferos, que  
 comprende administrar a dichos mamíferos una composición  
 o composiciones que constan de una cantidad eficaz de si-  
 tosterol, preferiblemente  $\beta$ -sitosterol, en combinación  
 5 con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula



15 en donde R se selecciona del grupo que consiste en hidroxi,  
 aciloxi, alcoxi;  $\text{NHCH}_2\text{COOH}$ , y  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ; cada X es  
 hidrógeno; cada Y está seleccionado del grupo que consis-  
 te en hidroxilo y aciloxi; y, cuando se toman en conjunto,  
 X e Y son oxo ( $\text{O}=\text{}$ ). Estos compuestos pueden ser adminis-  
 20 trados asimismo en forma de sus sales de metal alcalino,  
 por ejemplo las sales sódicas o potásicas, que son bien  
 conocidas en la técnica.

Los radicales aciloxi preferidos son los de áci-  
 dos carboxílicos hidrocarbonados de menos de 20 átomos de  
 25 carbono, tal como se ilustran por los ácidos alcanoicos



409653

10

inferiores (por ejemplo los ácidos acético, propiónico y  
 butírico), los ácidos alquenoicos inferiores, los ácidos  
 arilcarboxílicos monocíclicos (por ejemplo los ácidos ben-  
 zoico y toluoico), los ácidos arilalcanoicos inferiores  
 5 monocíclicos (por ejemplo los ácidos fenacético y fenilpro-  
 piónico), y los ácidos cicloalcanocarboxílicos.

Los radicales alcoxi preferidos son los que con-  
 tienen hasta doce átomos de carbono, y pueden ser de cade-  
 na recta o ramificada e incluyen restos tales como metoxi,  
 10 etoxi, butoxi, ter-butoxi y similares.

La realización preferida de este invento toma en  
 consideración el empleo de compuestos de la fórmula I tales  
 como ácido 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihidroxi-5  $\beta$ -colánico; ácido 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -  
 -diaciloxi-5  $\beta$ -colánico; ácido 3,7-dioxo-5  $\beta$ -colánico;  
 15 ácido 3  $\alpha$ -aciloxi-7  $\alpha$ -hidroxi-5  $\beta$ -colánico; ácido  
 3  $\alpha$ -hidroxi-7-oxo-5  $\beta$ -colánico; ácido 3-oxo-7  $\alpha$ -hidroxi-  
 -5  $\beta$ -colánico; ácido 3-oxo-7  $\alpha$ -hidroxi-5  $\beta$ -colánico; áci-  
 do 3  $\alpha$ -hidroxi-7  $\alpha$ -aciloxi-5  $\beta$ -colánico; y otros compues-  
 tos similares. Estos compuestos son bien conocidos o se  
 20 obtienen con facilidad a partir de compuestos conocidos por  
 procedimientos químicos bien conocidos para los técnicos  
 en la materia.

Otras realizaciones satisfactorias del presente  
 invento implican aquellos compuestos de fórmula I en los  
 25 que R es  $\text{NHCH}_2\text{COOH}$ , o  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ . Estos materiales se

400653 10



obtienen por la conjugación de los respectivos ácidos  
bres de fórmula I, (es decir en donde R es OH), con los  
respectivos aminoácidos, por ejemplo glicina o taurina,  
por reacciones normales que son bien conocidas en la téc  
5 nica.

Aunque el componente de sitosterol del presente  
invento puede ser  $\alpha$ -sitosterol,  $\beta$ -sitosterol, o  $\gamma$ -sitos  
terol, o una combinación de éstos, en su realización pre-  
ferida el presente invento proporciona los resultados más  
10 satisfactorios cuando se emplea  $\beta$ -sitosterol.

Mediante la práctica del presente invento es po  
sible ahora disminuir los niveles de colesterol y lípidos  
del paciente que está siendo sometido a tratamiento. Es  
posible ahora emplear un agente movilizador, tal como los  
15 sitosteroles, al mismo tiempo que se eliminan los efectos  
secundarios reactivos indeseables de la síntesis de coles  
terol en exceso. En efecto, la inhibición de la síntesis  
y movilización de colesterol mediante la práctica de este  
invento da como resultado una disminución de la distribu  
20 ción natural del colesterol en el plasma y en la bilis de  
los mamíferos que están siendo sometidos a tratamiento, y  
consiguientemente conduce a una inversión del proceso se-  
gún el cual se ha depositado previamente colesterol en ex  
ceso, dando como resultado la formación de piedras bilia-  
25 res de colesterol y placas arterioscleróticas.

409653



10 ENE 1972

Las composiciones de este invento pueden ser administradas a los pacientes en tratamiento de acuerdo con el método de este invento. Se ha encontrado que se obtienen resultados satisfactorios cuando las composiciones de este invento son administradas al paciente por vía oral. Las composiciones de este invento pueden comprender una combinación de una cantidad eficaz de un sitosterol, tal como  $\alpha$ -sitosterol,  $\beta$ -sitosterol, o  $\gamma$ -sitosterol, y una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, tal como se define anteriormente. Alternativamente, los componentes individuales de este invento pueden ser administrados de una manera sucesiva por vía oral al paciente en tratamiento, siendo administrado en primer término uno cualquiera de los componentes.

Se ha encontrado que las cantidades eficaces de las composiciones de este invento requeridas para la terapia inicial son aquellas que proporcionan una cantidad diaria desde aproximadamente 0,5 hasta 15,0 gramos del componente de sitosterol y desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1,5 g del compuesto de fórmula I al paciente que está siendo sometido a tratamiento. Con este fin, se ha encontrado que es satisfactorio dividir la dosis diaria de las composiciones de este invento en múltiples unidades que pueden ser administradas al paciente de modo periódico en momentos convenientes del día, por ejemplo antes o des-

409653



pués de cada comida. La administración de la composición del presente invento durante un periodo de tiempo prolongado puede demostrar al profesional adiestrado que se pueden emplear niveles reducidos de los componentes del mismo sin alterar los resultados satisfactorios obtenidos.

Por lo tanto, según puede determinar el profesional adiestrado reflejando los resultados obtenidos con pacientes individuales, la dosificación de las composiciones empleadas puede ser hecha variar según se requiera. Dependiendo de los resultados obtenidos con el paciente, los sitios teroles pueden ser empleados en cantidades en las que la dosis diaria de los mismos es reducida a una cantidad tan pequeña como 0,5 gramos por día, o incluso puede ser enteramente eliminada.

Para lograr las finalidades y objetivos de este invento, las sustancias activas del mismo pueden ser incorporadas en aquellas formas de dosificación final apropiadas que puedan ser preparadas y empleadas satisfactoriamente por un profesional adiestrado. Así, pueden utilizarse las formas de dosificación farmacéuticamente aceptables comúnmente empleadas para administración por vía oral que contienen la presente sustancia activa en concentración suficiente para lograr los resultados deseados. Los excipientes inertes no tóxicos farmacéuticamente aceptables empleados usualmente para tales fines pueden ser utilizados para

409653



preparar formas de dosificación tales como tabletas, cápsu-  
las, elixires, soluciones, suspensiones y similares.

5 Además de lo que antecede, se ha encontrado tam-  
bién que niveles elevados de colesterol en animales pueden  
ser reducidos eficazmente y mantenidos en un nivel reduci-  
do tratanto a estos animales con una combinación de una can-  
tidad eficaz de un sitosterol y una cantidad eficaz del  
compuesto, clofibrate. El método de administración de esta  
combinación puede ser el mismo que se ha descrito en lo que  
10 antecede con respecto a las composiciones de fórmula I. La  
cantidad de clofibrate que se ha encontrado que es eficaz  
en la práctica de este invento es desde alrededor de 1,0 a  
3,0 gramos, administrada sobre una base diaria, mientras  
que la cantidad eficaz del sitosterol es la misma que se  
15 ha descrito en lo que antecede.

El invento puede ser ilustrado adicionalmente me-  
diante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO I.

20 Formas de dosificación finales, administrables  
por vía oral, que incorporan las cantidades de sustancias  
activas que se indican en la Tabla A fueron preparadas y  
administradas sobre una base diaria (a saber, el régimen  
fué de tres veces por día) a pacientes que tenían niveles  
anormalmente elevados de lípidos, es decir de colesterol  
25 y/o triglicéridos. Estos materiales fueron administrados

409653



a los pacientes a lo largo de un periodo de tiempo extenso durante el cual hubo una reducci3n sustancial en el nivel de l3pidos de los pacientes, que fu3 mantenida durante el periodo de terapia con las composiciones del presente invento.

Tabla A.

	<u>Ingredientes de la composici3n</u>	<u>Cantidad</u>
10	1.- Acido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -col3nico $\beta$ -sitosterol	400 mg 3,0 g
	2.- Acido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -col3nico $\beta$ -sitosterol	250 mg 4,0 g
	3.- Acido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -col3nico $\beta$ -sitosterol	400 mg 1,0 g
15	4.- 12-desoxi-coliltaurina $\alpha$ -sitosterol	250 mg 350 mg
	5.- Acido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -diacetoxi-5 $\beta$ -col3nico $\gamma$ -sitosterol	250 mg 1,0 g
20	6.- 12-desoxi-colilglicina $\beta$ -sitosterol	500 mg 750 mg
	7.- Acido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -col3nico $\beta$ -sitosterol	500 mg 2,0 g

Ejemplo II.

Ratas macho (Sprague-Daaley) fueron alimentadas con una dieta de base que consist3a en comida para ratas

409653



Purina triturada más 5,0% de aceite de maíz. Los materia-  
les de ensayo de esterol fueron añadidos a la dieta en el  
nivel de 2,0% (ingestión diaria aproximadamente 400 mg/día).  
Los materiales de ensayo de ácidos biliares, en la forma  
5 de compuestos conjugados con taurina, fueron añadidos a la  
dieta de base en el nivel de 1,0% (ingestión diaria apro-  
ximadamente 200 mg/día).

Los animales de ensayo fueron alimentados duran-  
te un periodo de una semana, después del cual fueron anes-  
10 tesiados y sus conductos biliares fueron canulados. Se re-  
cogió la bilis durante un periodo de 30 a 60 minutos. Al  
final del periodo de recolección, los animales de ensayo  
fueron sacrificados, se retiraron sus hígados y se prepa-  
raron fracciones microsomales mediante ultracentrifuga-  
15 ción. Se analizaron la presencia de enzimas de colesterol  
determinadoras de la velocidad y de síntesis de ácidos  
biliares (es decir HMG-CoA-reductasa y colesterol-7  $\alpha$ -hi-  
droxilasa, respectivamente), juntamente con las concen-  
traciones de ácidos biliares y de esteroles. Los resulta-  
20 dos obtenidos se indican en la Tabla B siguiente:



1973

40963

Tabla B:

Material de ensayo	Número de ratas	Colesterol		Actividad de HMG-CoA reductasa	de enzimas Golesterol-7 $\alpha$ -hidroxilasa	Flujo biliar
		Hígado	Biliar			
Testigo	17	2,34	0,18	0,089	8,75	6,87
1% de CDGA (#)	4	2,55	0,17	0,037	8,3	12,41
1% de GA (**)	5	5,96	0,20	0,035	3,1	13,18
2% de colesteroil	5	10,51	0,19	0,018	8,2	7,04
2% de sitosterol	8	2,25	0,51	0,309	11,6	6,86
2% de sitosterol †						
1% de CDGA	4	2,06	0,17	0,035	8,6	14,52
2% de sitosterol †						
1% de GA	4	2,30	0,20	0,094	1,8	12,69

(#) CDGA = Acido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colánico  
 (\*\*) GA = Acido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxi-5 $\beta$ -colánico

2.1.73

409653

Ejemplo III.

A.W., un paciente varón que sufría de hiperlipi-  
 demia del tipo II (clasificación según Fredrickson) fué  
 ensayado para determinar los índices de represión del co-  
 5 lesterol. Luego el paciente fué tratado con la composición  
 2 de la Tabla A anterior, con el fin de determinar su efec-  
 to sobre los niveles de colesterol. Los resultados obteni-  
 dos están citados en la Tabla C siguiente:

10

Tabla C.Nivel de colesterol después de

<u>Compo- sición</u>	<u>Dosis diaria</u>	<u>0 sema- nas</u>	<u>2 sema- nas</u>	<u>4 sema- nas</u>	<u>6 sema- nas</u>
15 Comp. 2 Tabla A	t.i.d.	620	404	416	401

Esto muestra que las composiciones de este inven-  
 to tienen una actividad hipocolesterolémica muy elevada.

20

Ejemplo IV.

Una paciente hembra de 43 años de edad que sufría  
 de colelitiasis fué tratada de acuerdo con este invento.  
 Una composición que comprendía 250 mg de ácido  $3\alpha,7\alpha$ -dihí-  
 droxi- $5\beta$ -colánico y 700 mg de  $\beta$ -sitosterol fué adminis-  
 25 trada por vía oral al paciente tres veces por día durante

2.1.73

409653



5 un periodo de tres meses. Estudios radiológicos comparativos efectuados antes de la terapia y después de tres meses de terapia demuestran con claridad una reducción en el tamaño de las piedras biliares de la paciente, del orden de magnitud de 40%.

Por lo demás, el invento puede ser llevado a la práctica de diversas maneras dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10 Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América, el día 16 de Diciembre de 1.971, con el Nº 208.887 y 13 de Noviembre de 1971, con el Nº 304.295, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

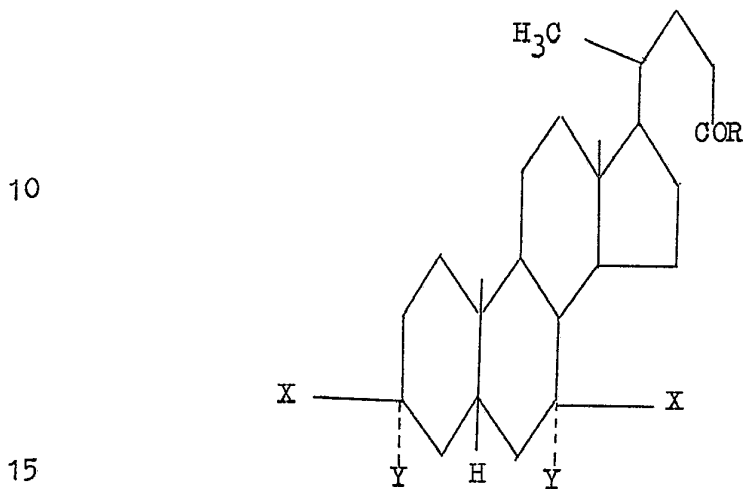
20

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

1ª.- Método de preparar una composición útil

para reducir los niveles de colesterol y lípidos en los mamíferos, que comprende combinar a) una cantidad eficaz de un sitosterol seleccionado del grupo que consiste en  $\alpha$ -sitosterol,  $\beta$ -sitosterol y  $\gamma$ -sitosterol, con b) una cantidad eficaz de un compuesto esteroide de la fórmula



en que R es hidroxilo, aciloxi, alcoxi, NHCH<sub>2</sub>COOH o NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H; cada X es hidrógeno; cada Y es hidroxilo o aciloxi; y tomados conjuntamente, X e Y son oxo (O=), o las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas del mismo.

2<sup>a</sup>.- Método según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el sitosterol es  $\beta$ -sitosterol.

3<sup>a</sup>.- Método según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el  $\beta$ -sitosterol se combina con ácido 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxi-5 $\beta$ -colánico.

409653



5 4ª.- Método según la reivindicación 1ª, en el que el sitosterol se combina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria entre 0,5 y 12,0 gramos al paciente que está siendo sometido a tratamiento; y el compuesto esteroide se combina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosificación diaria de 50 mg hasta 1,5 g al paciente que está siendo sometido a tratamiento.

10 5ª.- METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION UTIL PARA REDUCIR LOS NIVELES DE COLESTEROL Y LIPIDOS EN LOS MAMIFEROS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 2 JUN. 1975

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder.

20

31-5-75  
jui