

410733

13 JUN



410.732

Int. Cl.:	A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA.

PATENTE DE INVENCION.

P A I S : ESPAÑA.

DURACION : 20 AÑOS.

OBJETO : "UN METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION CON  
"PROPOSITOS MEDICINALES O ALIMENTICIOS PAR-  
"TIENDO DE UN COMPONENTE ACTIVO DEL GRUPO  
"QUE COMPRENDE GLUCOSIDOS DE ESTEROL Y DE  
"ESTEROIDE".

A nombre de : DON ROELOF WILKE LIEBENBERG.

Residente en : JOHANNESBURG (República Sudafricana)  
16 Andre Street, Pierneef Park.

Nacionalidad : SUDAFRICANA.

410733

- 2 -

13 JUN 1957



- Este invento se refiere a la preparación de composiciones de materia para uso medicinal y para alimentos y en particular a dispersiones monomoleculares o monocapas de sustancias activas medicinalmente tales como los glucósidos de
- 5.- esterol y de esteroide.
- Los glucósidos de esterol y de esteroide son de importancia farmacológica y biológica en medicina y, en el caso de glucósidos no tóxicos, deben encontrar utilidad en la industria alimenticia. Las fuerzas de atracción intermoleculares tanto en los agregados de glucósidos cristalinos como
- 10.- en los amorfos, hacen muy difícil, o a veces imposible, la extracción de moléculas individuales antes de cualquier utilización biológica. De este modo, para una eficacia y utilización máximas, estos glucósidos deben presentarse en formas
- 15.- monomoleculares dispersas. Es, por ello, importante romper los agregados monomoleculares de glucósidos de esterol y de esteroide y distribuirlos en un medio como unidades aisladas o en monocapas continuas. Ha de comprenderse que esto no incluye la preparación de soluciones verdaderas.
- 20.- De acuerdo con el invento, se ha creado un método de preparar una composición con propósitos medicinales o alimenticios, que incluye la operación de dispersar un ingrediente activo, tal como, por ejemplo, un glucósido de esteroide o esterilo en forma monomolecularmente dispersa, o
- 25.- bien sustancialmente como moléculas individuales solas, o

410733

- 3 -

13 JUN 1975



bien como monocapas sobre uno o más adsorbentes y/o absorbentes o en una emulsión.

30.- En una forma preferida del invento, el ingrediente activo es disuelto en un disolvente adecuado y luego es añadido a un material absorbente o adsorbente o a una emulsión en una cantidad predeterminada y el disolvente es entonces evaporado, si se requiere.

35.- La máxima eficacia portadora para sólidos se consigue cubriendo la superficie de todas las partículas sólidas con una monocapa del glucósido utilizado. Si se conocen las dimensiones de la partícula y la densidad de tal adsorbente o portador y el área adsorbida de la molécula de glucósido, puede calcularse la relación de peso del portador al glucósido utilizando la fórmula:

40.- 
$$9 \text{ de glucósido por 1 g de portador} = \frac{P.M.}{N} \times \frac{S}{V} \times \frac{1}{d} \times \frac{1}{A}$$
 en la que:

P.M. = Peso molecular del glucósido adsorbido.

N =  $6,022 \times 10^{23}$  (número de moléculas que hay en una molécula-grano)

45.- S = Área superficial en  $\text{cm}^2$  de una partícula de portador o de adsorbente de tamaño medio.

V = Volumen en  $\text{cm}^3$  de una partícula de portador o de adsorbente de tamaño medio.

d = Densidad de la sustancia adsorbente o portadora en  $\text{g/cm}^3$

50.- A = Área en  $\text{cm}^2$  de 1 molécula de glucósido adsorbido en contacto con el adsorbente o portador.

55.- El área superficial efectiva de las moléculas de glucósido (es decir, el área adsorbida de la molécula, término A en la anterior ecuación), se obtiene midiendo la superficie de modelos a escala de estos componentes. Por ejemplo, los

410733

- 4 -

13 JU



Beta-glucósidos de beta-sitoesterilo o de colessterilo, tienen un área superficial Beta aproximadas de  $200 \text{ \AA}^2$  ( $200 \times 10^{-16} \text{ cm}^2$ ). Una sola unidad de hexosa tiene una área superficial plana Beta aproximada de  $60 \text{ \AA}^2$  ( $60 \times 10^{-16} \text{ cm}^2$ ). Dependiendo

60.- del material adsorbente o portador:

a) es adsorbido solamente un lado completo de una molécula de glucósido, tanto la entidad aglicona como la entidad azúcar en conjunto, o

b) es adsorbido solamente un lado de la entidad azúcar, o

65.- c) es adsorbido solamente un lado de la aglicona de esterol o de esteroide:

Si no hay disponibles datos experimentales que describan el modo de adsorción del glucósido, se supone que el glucósido total, entidad azúcar y aglicona, es adsorbido sobre la superficie del portador.

70.-

Los adsorbentes son también portadores útiles. En este caso, el área superficial disponible es aumentada enormemente aunque es difícil, si no imposible, calcular o incluso estimar el área superficial efectiva de tales portadores ab-

75.- sorbentes. Sin embargo, de constantes físicas disponibles publicadas o medidas de tales adsorbentes, es posible determinar un área superficial mínima disponible por partícula ab-

80.- sorbente media y, por tanto, por volumen normalizado de peso de adsorbente. Esto permitirá luego el cálculo de una cantidad de glucósido que estará dispersada molecularmente sobre y en las partículas adsorbentes. Es necesario que tales materiales adsorbentes sean disueltos o descompuestos por los jugos digestivos.

85.- Las emulsiones son medios dispersivos útiles. Las emulsiones de aceite en agua son las preferidas. Aquí, la por-

410733

- 5 -

13



- ción de aglicona hidrófoba, se une a la gotita de aceite, provocando la densificación vertical de la molécula de esteroide mientras la entidad azúcar hidrófila ocupa con su área de sección transversal un espacio sobre la superficie
- 90.- de la gotita de aceite y así está en contacto con la fase acuosa (aproximadamente  $60 \text{ \AA}^2 = 60 \times 10^{-16} \text{ cm}^2$ ) para una sola unidad de glucosa o hexosa). Debe tenerse en cuenta que en el caso de dispersiones de emulsión en capa monomolecular, las entidades azúcar de las moléculas de glucósido han de
- 95.- competir para el área superficial de coloides micelares disponibles (gotita de aceite) con cualquier agente de emulsificación activa superficialmente usado para la preparación y estabilización de la emulsión. Además, las moléculas de glucósido son dispersadas en el interior de la gotita de
- 100.- aceite (coloides micelares) y éstas ocuparan el lugar de cualquier molécula extraída de la superficie de la gotita de aceite hasta que la agrupación de glucósidos de esterilo o de esteroides en la gotita de aceite haya desaparecido.
- Puede evitarse que los glucósidos formen agregados ho-
- 105.- mo-moleculares por disolución o precipitación con otras sustancias seguida de una rápida evaporación o secado de la mezcla, bien como tal o junto con un portador. Alternativamente, como los glucósidos son estables relativamente al calor hasta 160-200°C, pueden ser disueltos en una sustancia fundida;
- 110.- el producto obtenido por enfriamiento puede ser pulverizado a continuación y usado de cualquier manera, bien solo o bien en combinación con otras sustancias.
- De este modo, las sustancias no glucósídicas actúan como diluyentes, disolventes (soluciones sólidas), agentes
- 115.- co-disolventes o agentes emulsificantes, ayudando a las mo-

410733



lécúlas simples de glucósido a ser más fácilmente absorbi-  
das.

Ejemplo 1

Preparación de beta-D-glucósido de beta-sitoesterilo sobre

120.- talco.

Teoría.- El talco es un silicato magnético hidratado que  
aparece como hojuelas laminares en forma irregular. Debido  
a su naturaleza hidrófoba, organófila, el talco es un porta-  
dor ideal de glucósido de esterilo y de esteroide porque

125.- la entidad azúcar altamente polar no será absorbida demasia-  
do fuertemente. El talco tiene una entidad de aproximadamen-  
te 2,8.

Otras dimensiones dadas o calculadas son:

Tamaño de las hojuelas de talco: 3 - 5  $\mu$  de altura, longi-

130.- tud máxima 135  $\mu$

$$(1 \mu = 1 \times 10^{-4} \text{ cm})$$

Area total de la cara beta de 1 molécula de beta.glucósido de  
B-sitoesterilo:

$$200 \times 10^{-16} \text{ cm}^2.$$

135.- Peso molecular de beta-glucósido de beta-sitoesterilo: 576

Para partículas de tamaño máximo:

$$\text{Volumen de la partícula: } (5 \times 135 \times 135 \times 10^{-12}) \text{ cm}^3 = 9,113 \times 10^{-8} \text{ cm}^3$$

$$\text{Superficie de la partícula: } \left[ (5 \times 135 \times 4) + (135 \times 135 \times 2) \right] 10^{-8} \text{ cm}^3$$

140.- =  $3,915 \times 10^{-4} \text{ cm}^2$

Peso de glucósido requerido para la cobertura de monocapas

$$= 7,34 \times 10^{-5} \text{ g/lg.}$$

Para partículas de tamaño medio (se supone que es apro-  
ximadamente un cuadrado de 50  $\mu$  y 3  $\mu$  de altura):

145.- (El examen real al microscopia electrónico del talco usado

410733

- 7 -

13



ha confirmado que el tamaño de la partícula era un cuadrado de 22,5-50  $\mu$ ).

Volumen de la partícula =  $7,5 \times 10^{-9}$  cm<sup>3</sup>  
 Superficie de la partícula =  $5,6 \times 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>

150.- Peso de Glucósido requerido para  
 cobertura de monocapas =  $1,275 \times 10^{-4}$  g/lg

Así, para partículas de talco de tamaño medio, 170 g de talco requieren 21,67 mg de beta-glucósido de beta-sitoesterilo para obtener una cobertura máxima con una capa monomolecular.

155.-

Preparación del producto

Beta-glucósido de beta-sitoesterilo 20 mg  
 Talco 170 g  
 Etanol 160 ml

160.- Cápsulas de gelatina 1000

El beta-glucósido de beta-sitoesterilo es disuelto en el etanol que refluye. La solución caliente es añadida al polvo de talco y la suspensión resultante es evaporada a una temperatura elevada con agitación constante.

165.- El polvo resultante es refinado e introducido en cápsulas de gelatina (Nº. 2, Parke, Davis & Co). cada cápsula contiene:

Beta-glucósido de beta-sitoesterilo 0,02 mg  
 Talco 170 mg

170.- a) La cantidad de beta-glucósido de beta-sitoesterilo por cápsula puede ser del orden de 0,010-0,0217 mg. Se ha encontrado que cantidades menores tienen un efecto reducido. Cantidades mayores de 0,0217 mg causaran la formación de agregados de glucósidos y reducirán por ello la eficacia de utilización del glucósido usado.

175.-

410733

- 8 -

13 JUN 1976



- b) Se sabe que el área superficial calculada de un adsorbente es a menudo menor que el área determinada experimentalmente.
- c) En lugar del beta-glucósido de beta-sitosterilo puede usarse cualquier otro glucósido de esterilo o de esteroide una vez que se hayan hecho ajustes para cambios del área superficial monomolecular.
- 180.-
- d) En vez de talco, puede usarse cualquier otro material farmacéuticamente aceptable, tal como aerosil, los distintos grados de kieselgur, yeso, celulosa, almidón y similares, como portador o adsorbente. Para conseguir una utilización máxima del glucósido, deben ser calculados, determinados o estimados, el área superficial y el volumen de las partículas de portador individuales de tamaño medio, a fin de evaluar el límite de peso efectivo del glucósido a adsorber.
- 185.-
- 190.-
- e) Puede obtenerse un aumento en el área a través o por medio de absorción realizada por portadores porosos. Tales portadores deben ser capaces de desintegrarse después de ingestión, a fin de liberar las moléculas de glucósido absorbidas.
- 195.-
- f) El portador tratado, adsorbente o absorbente, puede ser incorporado en forma de tabletas, suspensiones, emulsiones u otras formas de dosificación, utilizando aditivos adecuados.
- g) Para enriquecer o suplementar la actividad de los glucósido de esterilo o esteroides, pueden ser incorporados otros compuestos farmacéuticamente activos en cualquier etapa del proceso antes de la obtención del producto acabado.
- 200.-

#### Ejemplo 2

#### Preparación de beta-glucósido de colesterilo sobre aerosil.

- 205.- Teoría.- El aerosil es un polvo de sílice usado como diluyen-



10733-9-

te, lubricante o adsorbente. Consta de partículas esféricas de 4-25 m $\mu$  de diámetro con una densidad de exproxiadamente 2,4. Los silicatos son adsorbentes más fuertes que los silicatos de magnesio. Por ello soltarán o liberarán las moléculas

210.- de glucósido adsorbidas menos fácilmente que el talco y los silicatos mencionados.

Peso molecular del beta-glucósido de colessterilo = 548

Area superficial de 1 molécula de beta-glucósido de colessterilo : 200x10<sup>-16</sup> cm<sup>2</sup>

215.- Diámetro supuesto medio de la partícula de aerosil : 14 m $\mu$   
(1m $\mu$ =1x10<sup>-7</sup> cm)

Volumen de la partícula de aerosil (Marca registrada) : 4,189x7x7x7x10<sup>-21</sup> cm<sup>3</sup>

220.- = 1.44x10<sup>-18</sup> cm<sup>3</sup>

Superficie de la partícula de aerosil: 12,57x7x7x10<sup>-14</sup> cm<sup>2</sup> = 6,16x10<sup>-12</sup> cm<sup>2</sup>

Peso de glucósido requerido para: Cobertura de monocapas 8,11x10<sup>-2</sup> g/l g

225.- 50 g de aerosil pueden acomodar 4,05 g.

El examen real con el microscopia electrónico del aerosil usado, indica un diámetro de partícula media de 16 m $\mu$ . y esto requiere 7,11x10<sup>-2</sup> g. de beta-glucósido de colessterilo por 1 g de Aerosil.(Marca registrada).

230.- Preparación de producto

Beta-glucósido de colessterilo	400 mg
Aerosil	50 g
Etanol	750 ml
Cápsulas de gelatina	1000

235.- El beta-glucósido de colessterilo es disuelto en el eta-

410733 13 JUN 1975



nol que refluye.

La solución caliente es añadida al polvo de aerosil y la suspensión resultante es evaporada a una temperatura elevada con agitación constante.

240.- El polvo resultante, después de refinado, es introducido en cápsulas de gelatina.

Cada cápsulo contiene:

Beta-glucósido de colessterilo	0,40 mg
Aerosil	50 mg

245.- a) La cantidad de beta-glucósido de colessterilo puede ser del orden de 0,01 a 3,5 mg. por cápsula usando el anterior método de preparación y el diámetro determinado de partícula de 16  $\mu$ .

b) Mientras la actividad biológica o farmacológica tanto del beta-sitoesterilo como de los beta-glucósidos de colessterilo son similares sobre una base molecular que respecto a los seres humanos, puede haber aún diferencias de actividad indeterminadas para diferentes especies de animales, insectos, etc. También las cantidades efectivas óptimas de otros glu-

255.- cósidos de estroide o esterilos difieren de la determinada para los glucósidos de beta-sitoesterol y colessterol (es decir 0,1 a 2,5 mg por una sola dosis).

Ejemplo 3

Preparación de beta-maltósido de beta-sitoesterilo sobre

260.- almidón de maiz.

Teoría.- El almidón es un alfa-poliglucósido digestible. El almidón de maiz tiene un diámetro de gránulo medio aproximado de 13,9  $\mu$  con una densidad de aproximadamente 1,5 y un área superficial de 0,29  $m^2/g$  ( $2,9 \times 10^3 cm^2$ ). El peso molecu-

265.- lar del beta-maltósido de beta-sitoesterilo es 738, con un

410733

- 11 -

13 JUN 1955



área de cara beta de  $2,60 \times 10^{-14}$  cm<sup>2</sup>.

El peso de beta-maltósido requerido por 1 g de almidón para cubierta monocapa:

270.- 1) usando el área superficial. =  $\frac{738}{6,022 \times 10^{23}} \times \frac{2,9}{2,6} \times 10^7$   
 =  $1,37 \times 10^{-4}$  g

ii) usando el diámetro y la densidad =  $1,36 \times 10^{-4}$  g

Preparación de producto

	Beta-maltósido de beta-sitoesterilo	10 mg
275.-	Polvo de almidón de maiz	100 g
	Etanol	q.s.

280.- Se prepara una suspensión con etanol y almidón que es calentada a 60°C. El beta-maltósido de beta-sitoesterilo disuelto en 50 ml de etanol hirviente es incorporado a la suspensión con mezclado total. La suspensión es luego evaporada a una temperatura elevada con agitación constante. El producto resultante, después de refinado, es incorporado en cápsulas, tabletas u otras formas de dosificación usando aditivos adecuados.

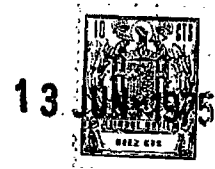
285.- Ejemplo 4

Preparación de beta-glucósido de beta-sitoesterilo en una emulsión de aceite en agua.

290.- Teoría.- El glucósido de esterilo o de esteroide es disuelto en un disolvente aceptable que es a continuación añadido a la emulsión o al aceite de emulsión; si es necesario junto con aditivos estabilizadores de emulsión o de superficie activa adecuados. Las moléculas individuales de glucósido permanecerán separadas en el aceite y en las gotitas de aceite de la emulsión.

295.- En la emulsión, las entidades de azúcar polares de las

410733



moléculas de glucósido tenderán a disponerse ellas mismas sobre la superficie de las gotitas de aceite donde estén disponibles para la absorción. La extracción de una molécula de glucósido de la superficie de la gotita de aceite a través de absorción biológica o similar dejarán sitio para una nueva entidad de azúcar de glucósido sobre la superficie de la gota de aceite.

300.- Este proceso se repetirá hasta que el resto de glucósido en la gotita de aceite se haya extinguido.

305.- Preparación de producto.

Beta-glucósido de beta sitoesterilo	100 mg
Etanol	25 ml
Acacia (Acaciae Gummi)	40 g
Compuesto de pulvis Tragacanthae	
310.- (pulv. Trag. CO.)	10 g
Aceite de girasol	120 ml
Acido benzoico	1 g
Agua	1000 ml

La acacia y el compuesto de pulvis Tragacanthae son triturados con el aceite de girasol y la mezcla es calentada a 60°C. A este se añade una solución hirviente del glucósido en etanol con mezclado total. Entonces se añade el agua (100 ml) y la mezcla homogeneizada para formar una emulsión primaria. Esta emulsión es entonces completada en volumen con agua en la que ha sido disuelto el ácido benzoico.

315.- Ejemplo 5

Preparación de una solución de beta-glucósido de beta-sitoesterilo en beta-sitoesterol sobre un portador de talco.

Teoría.- Cuando se mezcla un glucósido de esterilo o de esteroide con un exceso de su aglicona (1:500 y más,) el glucósido

320.-

325.-



pierde su identidad (cromatografía de capa delgada). El glucósido forma un complejo de pérdidas con la aglicona y en esta condición, se impide al glucósido combinar con otras moléculas idénticas.

330.- Preparación de productos

Beta-glucósido de beta.sitoesterilo	20 mg
Beta-sitoesterol	10 g
Etanol	160 ml
Talco	170 g

335.- Cápsulas de gelatina 1000

El beta-glucósido de beta-sitoesterol y de beta-sitoesterilo, son disueltos en el etanol de reflujo. El resto del procedimiento es igual que el dado en el ejemplo 1.

a) La actividad del producto así obtenido no depende de la

340.- formación de la capa monomolecular del glucósido sobre el portador, sino de la dispersión monomolecular del glucósido en la aglicona.

b) Los glucósidos de esterilo o de esteroide forman complejos (molecular o disolución) con exceso de las agliconas correspondientes o con los esteroides y esteroides ya mencionados.

345.-

c) Los glucósidos de esterilo o de esteroide pueden ser mezclados con un exceso de hidratos de carbono para conseguir resultados similares a los descritos en 'a)' y 'b)'.

d) Los glucósidos de esterilo o de esteroide pueden ser mez-

350.- clados con una variedad de sustancias aceptables farmacológicamente tales como: bioflavonoides, ácido ascórbico, ácido celidónico, inositoles, lecitinas, etc. para mejorar, principalmente, la disponibilidad monomoleculas de estos glucósidos. La actividad de los glucósidos depende de la formación

355.- de dispersiones como se ha descrito en 'a)', 'b)' y 'c)'.

410733



e) Previsiones a, d, e, f y g dadas en el Ejemplo 1 también valen en este caso.

Las propiedades altamente beneficiosas del  $\beta$ -D-glucósido de  $\beta$ -sitoesterilo han sido ya descritas en la solici-  
360.- ta de Patente inglesa nº. 1.298.047.

N O T A.-  
=====

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

- 365.- 1º.- Un método para preparar una composición con propósitos medicinales o alimenticios partiendo de un componente activo del grupo que comprende glucósidos de esterol y de esteroide, en estado dispersado monomolecularmente en un medio, que comprende las operaciones de dispersión del compo-  
370.- nente activo y la adicción de la dispersión a un portador escogido del grupo que comprende uno o más adsorbentes y absorbentes y emulsiones en una cantidad predeterminada basada en el área superficial disponible del portador para el compuesto activo a adsorber o absorber como moléculas individuales  
375.- sóloas o como capas de una molécula de espesor.
- 2º.- Un método para preparar una composición con propósitos medicinales o alimenticios partiendo de un componente activo del grupo que comprende glucósidos de esterol y de esteroide en estado dispersado monomolecularmente en un me-  
380.- dio, que comprende las operaciones de dispersión o disolución del componente activo en un compuesto farmacéuticamente aceptable y la adición de éste a un portador escogido del grupo que comprende uno o más adsorbentes, absorbentes y emulsiones en una cantidad predeterminada basada en el área  
385.- superficial disponible del portador para el compuesto activo

Rey

410733

- 15 -

13 JUN 1975



a adsorber o a absorber como moléculas individuales sólo  
o como capas de espesor de una molécula.

390.- "UN METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION CON PRO-  
POSITOS MEDICINALES O ALIMENTICIOS PARTIENDO DE UN COMPONENTE  
ACTIVO DEL GRUPO QUE COMPRENDE GLUCOSIDOS DE ESTEROL Y  
DE ESTEROIDE", todo tal y conforme se describe en la presente  
Memoria, la cual consta de 392 líneas.

Madrid, 13 JUN. 1975

pey