

422380



Int. Cl.: C07D, A61K

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ANTIHEPATOTOXICO SOLUBLE" a favor de la firma alemana Dr. MADDAUS & CO., residente en 5000 Köln 91 (Alemania)

- 0 -

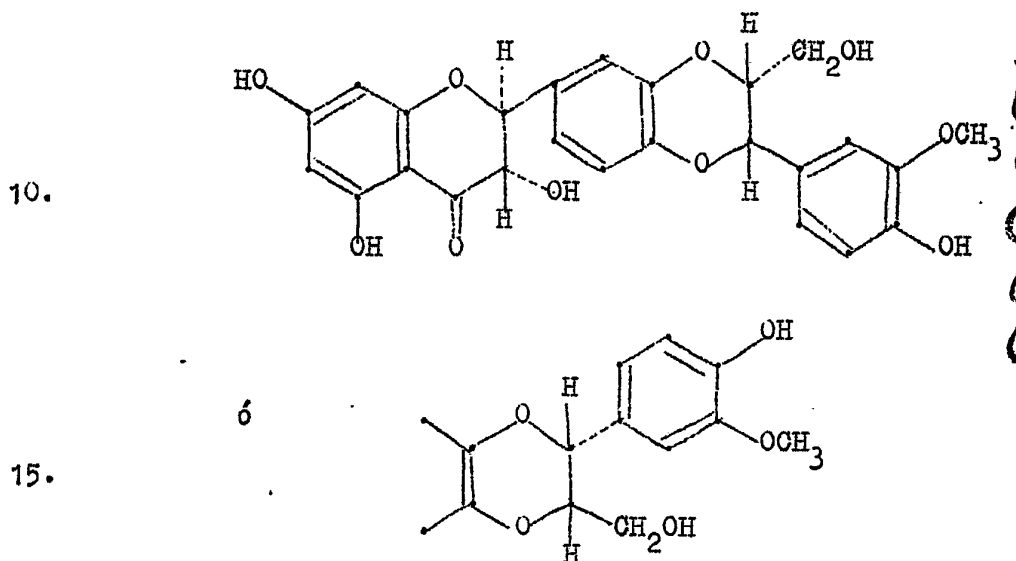
MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El invento se refiere a nuevas sales hidrosolubles de determinadas polihidroxifenilcromanonas, por ejemplo del grupo de la silimarina o, respectivamente, silimarina en concreto, que empleadas como medicamento contra las enfermedades hepáticas ejercen un efecto protector o estabilizador sobre las biomembranas celulares e intracelulares como localizaciones del citometabolismo, y también en particular lo ejercen sobre las células hepáticas.

Es ya sabido que las polihidroxifenilcromanonas



procedentes del cardo mariano, *Silybum marianum* (1), (2), (3), que como grupo se denominan silimarina, desarrollan una acción hepatoprotectora (2), (3), (4), (5). También es sabido que el grupo de las silimarinas o, respectivamente, la silimarina, posee las siguientes combinaciones, entre otras, Silimarina I ó Silibina (6), (7), (8)



- (1) - Halbach, G. y Görler, K. (Madaus) *Planta Medica*, 19 (4), 295 (1971).
20. (2) - Offenlegungsschrift ("Escritura de declaración") no. 1 767 666 (1 de junio 1968), Dr. Madaus & Co.
- (3) - Offenlegungsschrift no. 1 923 082 (6 de mayo de 1969), Dr. Madaus & Co.
- (4) - Hahn, G. y Mit. (Madaus) *Arzneimittelforschung*, 18 698 (30.6.1968).
- (5) - Rauen, H. M. y Schriewer, H., *Arzneimittelforschung*, 21 (8) 1194 (1971).
25. (6) - Pelter, A. y Hänsel, *Tetrahedron Letters*, 25 2911 (1968).
- (7) - Wagner, H., Hörhammer, L. y Münster R., *Arzneimittelforschung*, 18, 688 (1968).
- (8) - Offenlegungsschrift 2 020 407 (27.4.1970).

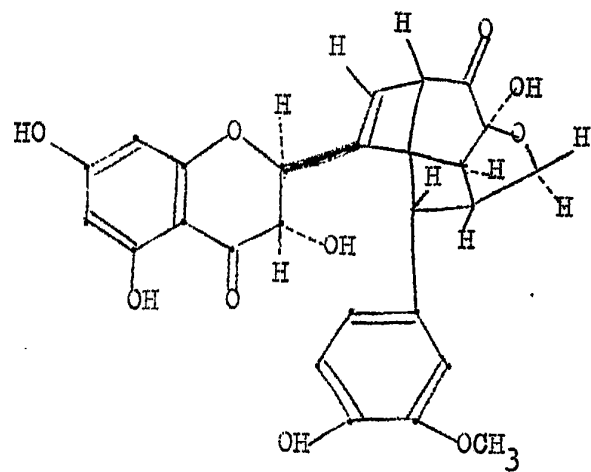


Silimarina II

6

Silidianina (9), (1)

5.



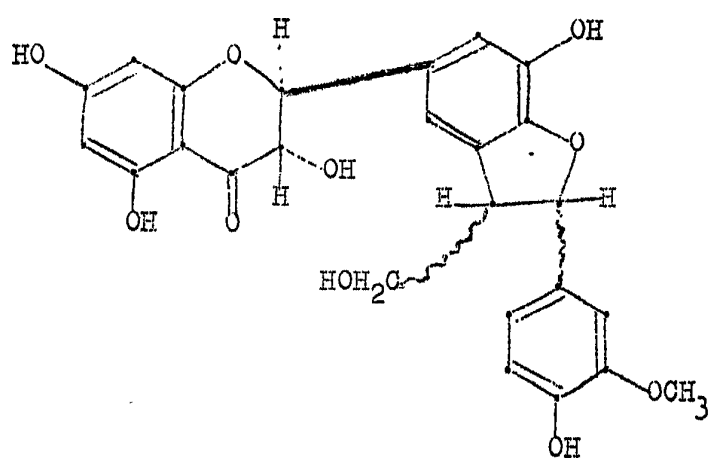
10.

Silimarina III

6

Silicristina (1), (10)

15.



20.

También han sido descritos ácidos semiesterificados parciales de la silibina (11), que ciertamente son hidrosolubles, pero determinan una alteración en la molécula de

25.

(9) - Abraham, D.J., Wagner, H. y Mit. Tetrahedron Letters, 31 2675 (1970).

(10) - Wagner, H. y Mit. Tetrahedron Letters, 22 1895 (1971).

(11) - DAS 1 963 318.



silibina. Las polihidroxifenilcromanonas procedentes de los frutos del cardo mariano, o sea, del grupo de las silimarin-
nas o, respectivamente, silimarina, son empleadas ya con
éxito en la hepatoterapia (2), (3), (4), desarrollando un
5. efecto protector y estabilizador sobre las biomembranas
celulares e intracelulares como localizaciones del citome-
tabolismo, en particular sobre las células hepáticas. Estas
combinaciones poseen una pequeña hidrosolubilidad; pero
10. existen numerosos casos patológicos graves, así como, agu-
dos, que requieren una administración en forma de inyeccio-
nes o de infusiones por vía intravenosa.

Por lo tanto existe la exigencia de obtener en for-
ma soluble en agua determinadas polihidroxifenilcromanonas,
por ej. el grupo de las silimarininas, o, respectivamente si-
15. limarina, asegurando la conservación de la eficacia medi-
camentosa. Los comunes agentes disolventes no cumplen ple-
namente esta exigencia, ya que en su caso o no es buena la
tolerancia o la molécula de la sustancia activa no se con-
serva estable. Se ha intentado modificar los mencionados
20. enlaces en la molécula de tal forma que se conviertan en
hidrosolubles. Así se puede obtener una buena hidrosolubi-
lidad mediante la formación de sales sódicas de diversos
poliésteres ácidos de estas cromanonas, particularmente
con una esterificación total, por ejemplo, en el caso de
25. fosfatos, sulfatos. Pero semejantes modificaciones molecu-
lares en el grupo de la silimarina determinan una disminu-
ción de la deseada eficacia farmacológica. También se pue-
den obtener sales alcalinas hidrosolubles de la silimarina;
sin embargo, debido a su pH demasiado elevado no son esta-



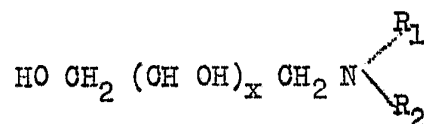
bles en soluciones acuosas.

Finalidad de la presente invención es la obtención de combinaciones hidrosolubles de determinados polihidroxifenilcromanonas, por ejemplo, del grupo de la silimarina o, respectivamente, silimarina, manteniendo su eficacia farmacológica.

Fué hallado que determinadas polihidroxifenilcromanonas, por ejemplo el grupo de la silimarina o, respectivamente, la silimarina, pueden pasarse a un estado hidrosoluble manteniendo a la vez su eficacia farmacológica, mediante la reacción de las polihidroxifenilcromanonas con determinados monoaminopolihidroxiálquiloalcoholes.

Las nuevas combinaciones hidrosolubles se hidrolizan ligeramente si permanecen prolongadamente en reposo en solución acuosa. Por eso, por ejemplo, para aumentar por largo tiempo la estabilidad en un medio salino, se pueden añadir determinadas combinaciones fisiológicamente inocuas: por ejemplo, polivinilpirrolidona, albúmina fisiológica.

Objeto de este invento son sales hidrosolubles de las substancias activas del grupo de la silimarina de los frutos del cardo mariano, *Silybum marianum*, o sea polihidroxifenilcromanonas y polihidroxifenilcromanonas hidrogenadas en un grupo fenil, ligadas de diversas maneras a través de sus grupos fenil a las cadenas alifáticas laterales mediante por lo menos un enlace etéreo de una cadena residual, que contiene la estructura de una molécula de coniferilalcohol, estando el doble enlace de la cadena lateral de coniferilalcohol erecto por la adición con monoaminopolihidroxiálcoholes de la fórmula general



- en la cual pueden ser: $x = 3-5$ y R_1 y $\text{R}_2 =$ hidrógeno, grupos alquil bajos, así como grupos hidroxialquil bajos. Estas combinaciones hidrosolubles poseen un efecto protector y estabilizador acerca de las biomembranas celulares e intracelulares como lugares del citometabolismo, particularmente de las células hepáticas, siendo por eso adecuadas como agente terapéutico en las afecciones hepáticas. Para la estabilización de las combinaciones hidrosolubles obtenidas en solución acuosa en medio salino se emplean combinaciones, como por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP, 1-4% en la preparación ya dispuesta) o albúmina.
- 5.
- 10.

Las sustancias activas pueden obtenerse, por ejemplo, de la siguiente manera de los frutos del cardo mariano, *Silybum marianum*:

15.

- 1) De los frutos secos de *Silybum marianum* (pesada inicial) se separa la mayor parte de los aceites grasos mediante una prensa helicoidal bajo elevada presión. Se obtienen aproximadamente 75 hasta 80% de residuos de prensado de la pesada inicial con un contenido residual de aceite de un 5 hasta 10 %.
 - 2) Los residuos de prensado (80 % del peso original) son extraídos exhaustivamente con etilacetato. Una vez evaporado el etilacetato resultan aproximadamente 5 hasta 6% (de la pesada inicial) de residuos aceitosos-untosos, en parte compactados con un contenido en sustancia activa de un 20 hasta 30 %.
 - 3) Disuélvase el residuo en seco en 20% del peso en la fase inferior del sistema equilibrado metanol/agua(95:5
- 20.
- 25.

422380



- en volúmenes)/éter de petróleo (ebullición entre 40-60°C) y centrifúguese hasta obtener una separación clara de las sustancias sólidas flocuosas. El volumen final de la fase inferior es de aproximadamente tres veces tantos litros como el valor de la pesada inicial de los frutos en kg.
- 5.
- 4) Seis diferentes separadores centrifugales para separación líquido - líquido serán acoplados sucesivamente, intercalando sendos elementos de emulsionado; procediendo de tal forma que la fase inferior atraviese la superior en dirección contraria; pero a la vez en cada elemento de emulsionado se procede a la emulsión entre sí de ambas fases con el fin del intercambio de sustancias. En el cada vez siguiente elemento de separación se separa la emulsión en las fases liviana y pesada. Las conducciones están de tal forma dispuestas que la fase superior separada llega a la fase inferior en corriente de sentido contrario en el sendo elemento previo de emulsionado, y así sucesivamente.
- 10.
- 15.
20. Las fases superior e inferior son primeramente reunidas de forma continua en la batería de distribución sin carga de substancia, obteniéndose así un equilibrio de fases. A la fase inferior afluyente es a continuación suministrada de forma continua la solución al 20% de la substancia.
25. En el enriquecimiento durante el aflujo de la fase inferior debe considerarse que la proporción de volumen total en circulación fase superior: fase inferior = 1;1 no es alterado. La velocidad de la corriente de ambas fases depende ampliamente del grado de eficacia de los elementos de



emulsión y de los separadores. La graduación óptima puede determinarse gravimétricamente mediante determinación cuantitativa del valor de transición de la sustancia.

- 5) La fase inferior eferente de la bacteria de distribución es secada al vacío de 20 mm de Hg, obteniéndose un polvo amarillo hasta beige con una riqueza de 3,1% de peso, referido a la pesada inicial de los frutos. El contenido en sustancia activa (silimarina o, respectivamente, grupo de la silimarina) oscila entre un 70 y un 80%, de lo cual se obtiene una riqueza en sustancia activa de un 2,2 %, siempre referida al material de procedencia.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de combinaciones hidrosolubles, farmacológicamente eficaces: disuélvase determinada cantidad de material del grupo de la silimarina, en particular determinadas polihidroxifenilcromanonas, a temperatura de ebullición bajo reflujo en aproximadamente ocho veces tantos litros como kg de peso de esta sustancia activa en un solvente orgánico, en el cual sean solubles tanto el grupo de la silimarina como también el monoaminopolihidroxiálquilalcohol :

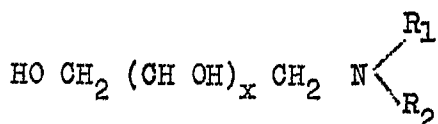
- a) alcoholes alifáticos bajos, como metanol, etanol, etc.
- b) ésteres alquílicos bajos de ácidos carboxílicos alifáticos bajos
- c) acetonas alifáticas bajas.

A la solución todavía caliente de material del grupo de la silimarina se añade agitando una solución caliente en la que preferentemente se hallan disueltas en el



mismo solvente orgánico (tratándose de otro solvente, debe encontrarse en una misma fase con el primero) cantidades equimolares de un polihidroxiálquilalcohol con la fórmula

5.



en el cual $x = 3-5$ y R_1 y $\text{R}_2 =$ hidrógeno, grupos alquil bajos, así como grupos hidroxialquil bajos. A continuación se separa completamente por destilación a baja presión el solvente. Residuos persistentes del solvente se separan por secado durante 20-60 horas a 30-60°C en el secador a vacío. El producto beige-pardo así obtenido es fácilmente soluble en agua hasta un 35-40% a temperatura ambiente.

10.

15.

Para el empleo como medicamento del nuevo producto de reacción hidrosoluble se investigan la toxicidad y la eficacia farmacológica. Para los ensayos toxicológicos y farmacológicos se emplearon sales de l-metilamino-glucosa del grupo de la silimarina o, respectivamente, silimarina. Para esta preparación hidrosoluble de silimarina se emplea la abreviación SMGL (l-metilamino-glucosa se abrevia como MGL). SMGL con agua bidestilada produce soluciones estables; añadiendo 4 % de polivinilpirrolidona (PVP), peso molecular ~ 10000 , se logra para SMGL también una buena estabilidad en NaCl al 0,9 %. El pH de la solución no debe ser inferior a 7,6.

20.

25.

La toxicidad aguda y la tolerancia del SMGL en inyección intravenosa fué estudiada en ratones, ratas, conejos y perros. A los animales de ensayo se aplicó la dosificación intravenosa de SMGL en una solución al 0,9 % de NaCl,

422380



- añadida de un 4% de PVP. Pero como el PVP no es tolerado por los perros (si por las personas), se administró a estos animales SMGI disuelto en agua bidestilada. La DL_{50} es para el ratón de 560 mg/kg i.v. de SMGI y para la rata de 540 mg/kg i.v. de SMGI; la dosis letal mínima de SMGI para el conejo es de 200 mg/kg i.v. y la dosis tolerada de la misma substancia es para el perro de 200 mg/kg i.v. El efecto hepatoprotector de SMG l fué ensayado en ratas blancas, contrarrestando mediante un tratamiento con esta substancia lesiones hepáticas experimentalmente provocadas. Las dosis de SMGI ó, respectivamente, MGI fueron inyectadas por vía intravenosa a las ratas suspendidas en 5 ml de solución al 9,0 % de NaCl por kg, a la cual se añadió 4 % de PVP (peso molecular ~ 10000). Una dosis de 140,5 mg/kg de SMGI corresponde a 100 mg de silimarina y 40,5 mg de l-metilamino-glucosa. Recibiendo los animales de ensayo 140,5 mg/kg de SMGI, se trataron los animales de control con la dosis equivalente de l-metilamino-glucosa, o sea con 40,5 mg/kg.

- Acción antagonista de SMGI frente a la lesión hepática por $C Cl_4$, objetivada por la duración del sueño tras hexobarbital. Esta disposición experimental se apoya en la siguiente disquisición: la duración del período de sueño tras la administración de hexobarbital depende fundamentalmente de la velocidad del desdoblamiento químico de esta combinación en el hígado. En animales con resección hepática parcial o, por ejemplo, hígado dañado por $C Cl_4$, está la duración del período de sueño por lo tanto prolongada (véase: W. Klinger, Arch. int. Pharmacodin., 184, 5-18 (1970). Por eso fármacos con un efecto hepatoprotec-



tor contrarrestan la prolongación del sueño por hexobarbital (véase, D. Lenke: Acta biol. med. germ. 3, 37-40(1959). Como animales de ensayo se utilizaron ratas hembras Wistar, de propia cría, con peso d aprox. 200 gr. La lesión hepática se produjo por administración oral de 0,2 ml/kg de $C Cl_4$. Una hora antes de provocar la lesión hepática por $C Cl_4$ se trataron los animales de ensayo con 140,5 mg/kg de SMI por vía intravenosa; el grupo de comparación recibió 40,5 mg/kg de 1-metilaminoglucosa (MGI) por vía intravenosa. Un grupo control no fué traumatizado, recibiendo a la vez 40,5 mg/kg de MGI. A las 48 horas de la lesión hepática por $C Cl_4$ se determinó en todos los animales la duración del período de sueño por hexobarbital, tras inyección intravenosa de 50 mg/kg de hexobarbital. Como criterio para designar la duración del sueño se considera el período de tiempo desde el final de la inyección de hexobarbital hasta el primer movimiento para incorporarse de por sí mismo y los movimientos de avance motóricamente coordinados de los animales. Durante el sueño se colocaron las ratas bajo lámparas caloríficas, para impedir un enfriamiento.

	Animales control	Animales con lesiones por $C Cl_4$	Animales con lesiones por $C Cl_4$ + Sili marina intravenosa
Duración en minutos del sueño por hexobarbital	39,4 ± 2,32 n = 13	64,2 ± 2,67 n = 15	50,6 ± 4,26 n = 14
Efecto protector frente a la lesión hepática por $C Cl_4$			54,8%



La prolongación del período de sueño determinada por CCl_4 se contrarrestó en un 54,8 % por el tratamiento intravenoso mediante silimarina.

Acción antagonista del SMG1 frente a la lesión

5. hepática por nitrato de praseodimio, objetivada por el comportamiento de la enzima sérica glutamato-oxalacetato-transaminasa (GOT), glutamato-piruvato-transaminasa (GPT), sorbita-dehidrogenasa (SDH) y fosfatasa alcalina (AP). Mediante praseodimnitrato se puede provocar en las ratas una lesión hepática que puede desembocar en un hígado afecto de degeneración grasa (véase Neubert D. y Hoffmeister, I.: Naunyn-Schmiedebergs, Arch. exp. Path. Pharmacol., 237, 519 (1960). Un tratamiento intravenoso por SMG1 impide esta lesión hepática. Los animales de ensayo, ratas Wistar machos, de propia cría, con peso aproximadamente de 200 g. fueron tratados durante tres días con 140,5 mg/kg de SMG1 por vía intravenosa. Los animales de control recibieron en lugar de SMG1 durante tres días 40,5 mg/kg MGI por vía intravenosa. En el primer día de ensayo fueron todas las ratas lesionadas a la hora de la inyección de SMG1 o MGI mediante 14 mg/kg de praseodimnitrato por vía intravenosa. 72 horas después de provocar la lesión hepática por praseodimnitrato se determinaron en el suero las enzimas GOT, GPT, SDH y AP (mediante las "Biochemica-Test-Combinaciones" de Boehringer, Mannheim GmbH).

La siguiente tabla reseña los resultados obtenidos :



Parámetro	Animales de control tratados con l-metilaminoglucosa por vía intravenosa		Animales de ensayo tratados con SMGL por vía intravenosa	
	mu/ml	n	mu/ml	n
GOT	360,6	44	105,2	42
5. GPT	118,4	44	28,2	42
SDH	32,0	28	3,2	30
AP	168,0	44	108,9	42

P < 0,01

10. El cálculo se realizó según la prueba de Wilcoxon con interrogación bilateral. Los resultados demuestran que el tratamiento con SMGL contrarrestan significativamente la lesión hepática por praseodinitrato, comprobado según las enzimas séricas GOT, GPT, SDH y fosfatasa alcalina.

15. SMGL por vía intravenosa desarrolla además una notable acción hepático-protectora frente los venenos de la amanita cetrina, la alfa-amanitina y faloidina.

20. En el tratamiento de pacientes con lesiones hepáticas se pueden aplicar las sales descritas por vía enteral y aquí también por vía parenteral, correspondientemente a la medicación primitiva de la silimarina.

25. Las dosis oscilan en la medicación por inyecciones, referidas a silimarina, entre 50 y 250 mg/día, o sea 70-350 mg/día de SMGL, según la gravedad del cuadro patológico agudo; en la administración enteral están las dosis comprendidas entre 100 y 500 mg, referidas a silimarina, o sea 140-700 mg/por día de SMG l.

Por lo general al principio de la terapéutica se emplean ampollas y a continuación se prolonga el tratamiento



to durante semanas o, respectivamente, meses con dosis personales de la substancia.

5. Las indicaciones para SMG1 se corresponden con aquéllas de la silimarina: hepatitis aguda y crónica, cirrosis hepática, degeneración grasa hepática tóxico-metabólica, estados posthepáticos.

10. La valoración del efecto terapéutico tiene lugar mediante controles por pruebas de la función hepática, como transaminasas séricas (SGOT, SGPT), bromsulfaleina, fosfatasa alcalina, hierro, bilirrubina, espectro de albúmina sérica, inmunoglobulinas, título de antígeno "Australia", factores de la coagulación, así como por estudio de pruebas de tejido hepático.

15. La mejoría se constata también por el estado general del paciente, remisión de la sintomatología epigástrica y aumento del apetito y del rendimiento.

EJEMPLO 1

20. Disuélvanse 482 g de silimarina a ebullición con reflujo en 4 l. de metanol. A la solución todavía caliente se añade agitando una solución caliente de 195 g de l-metilaminoglucosa en 2 l. de metanol. A continuación se separa completamente por destilación a baja presión el agente disolvente. Sepárese por secado durante 50 horas a 40-50°C en el secador a vacío los residuos del solvente todavía persistentes. El producto así obtenido de color beige-marrón se disuelve bien en agua hasta el 40% a temperatura ambiente.

25.

Las figuras 1 y 2 reproducen los espectros de luz infrarroja y ultravioleta.

EJEMPLO 2



5. Disuélvase 160 g de silimarina bajo reflujo en 1,8 l. de etanol. En caliente añádase una solución de 60 g de l-amino-glucosa en 500 ml de etanol. Sepárese por completo por destilación a baja presión el alcohol y líbrese el residuo bien soluble en agua de los restos del solvente por secado a máximo 40-50°C en el secador a vacío en el plazo de 48 horas.

EJEMPLO 3

10. Añádase a una solución de 241 g de silimarina en 2 l. de metanol a calor de ebullición una solución caliente de 112 g de l-etanolamino-glucosa en 1,4 litros de metanol. A continuación sepárese por destilación a baja presión la totalidad del metanol y séquese el residuo a máximo 50°C en el secador a vacío en el plazo de 50 horas.

15. Según los procedimientos de los ejemplos 1, 2 y 3 puede obtenerse sales con monoaminopolihidroxiálcoholes de la fórmula general $\text{HO CH}_2 (\text{CH OH})_x \text{CH}_2 \text{N R}_1 \text{R}_2$, en los que pueden ser $x = 3-5$ y R_1 y $\text{R}_2 =$ hidrógenos, grupos alquil bajos, así como grupos hidroxialquil bajos, preferentemente con l-metilamino-glucosa.

20.

Preparaciones medicinales.-

EJEMPLO 1

A m p o l l a s

25. Para la elaboración de 10000 ampollas disuélvanse 1,405 kg de SMG 1 en 48,6 litros de solución salina fisiológica, añadida de 4% de polivinilpirrolidona (peso molecular ≥ 10000). El pH no debe ser inferior a 7,6. Filtrase estérilmente la solución y envásese en ampollas estériles marrones de 5 ml, de forma que el contenido por am-



polla sea de 140,5 mg de SMG 1, equivalente a 100 mg de sili-
marina.

EJEMPLO 2

Comprimidos y grageas.

5. Mézclense 49,175 kg de SMG1 con los siguientes
excipientes :

3,2 kg de celulosa microcristalina

8,7 kg de "Amylum tritici"

171,675 kg de lactosa

10. y granúlese con una solución de PVP. Añádase al granulado
secado :

4,0 kg de celulosa microcristalina

3,25 kg de dióxido silícico

5,00 kg de ácido esteárico.

15. Obténgase comprimidos de 250,0 mg de peso de esta mezcla
(conteniendo 49,175 mg de SMG1, equivalente a 35 mg de sili-
marina). Los comprimidos pueden en caso dado servir de nú-
cleos para la preparación en forma de grageas.

20. Revístanse estos núcleos con la siguiente sus-
pensión para gragear según el procedimiento común :

Goma arábica 5,95 kg

Talco 81,55 kg

Marrón de chocolate 2,63 kg

Tierra de Siena 12,50 kg

25. Sacarosa 97,37 kg

El peso de la gragea ya preparada es de 450,0 mg.

EJEMPLO 3

Comprimidos y grageas

Mézclense 49,175 kg SMG1 con los siguientes exci-

422380



plantes :

- 65,600 kg glucosa
- 16,440 kg "Amylum tritici"
- 3,500 kg sorbita
- 5. 1,250 kg polietilenglicol-"Sorbitanum oleinicum"
- 5.000 kg ácido esteárico
- 109.135 kg lactosa

y obténganse comprimidos, cada uno con un peso de 250 mg (conteniendo 49,175 mg de SMG1, equivalente a 35 mg de silimarina).

10.

En caso dado pueden utilizarse los comprimidos como núcleos para la obtención de grageas, empleando 200 kg de la antes citada suspensión de grageado, de tal forma que finalmente cada gragea pese aproximadamente 450 mg.

15.

EJEMPLO 4

Supositorios.

Mézclense 196,7 g de SMG1 con 500 g de grasa sólida fundida (Hartfett DAB7). Agitando añádanse 1,304 kg de grasa sólida fundida (Hartfett DAB7) y obténganse de esta masa supositorios. Cada supositorio de 2,0 g contiene 196,7 SMG1, equivalente a 140 mg de silimarina.

20.

EJEMPLO 5

Gotas.

Disuélvanse sucesivamente en

25.

- 67,285 kg de agua desmineralizada
- 1.000 kg de polivinilpirrolidona
(peso molecular \geq 10.000)
- 2.810 kg SMG1
- 0.200 kg de sorbato potásico

422380



0,015 kg de sacarina

A continuación añádanse

28,750 kg de "Karion F líquido"

0,100 kg de aroma de chocolate

5. 0,020 kg de aroma de menta

La concentración de la solución es de 2,81%, o sea que 20 gotas contienen 28,1 mg de SMGL, equivalente a 20 mg de silimarina.

REIVINDICACIONES

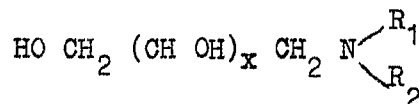
10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº P 23 02 593.6 del 18 de enero de 1973.

15. 1.- Procedimiento para la obtención de un antihepatotóxico soluble, en especial de efecto protector y estabilizante para las membranas celulares e intracelulares hepáticas, opcionalmente combinable con sustancias de vehículo farmacéuticamente inocuas, un disolvente y/o agente estabilizante, estando esencialmente constituido dicho antihepatotóxico por sales hidrosolubles de las sustancias activas del

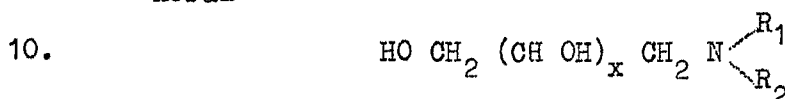
20. grupo de la silimarina, procedentes de los frutos del cardo mariano, *Sylibum marianum*, o sea polihidroxifenilcromanonas y polihidroxifenilcromanonas parcialmente hidrogenadas en su grupo fenilo, que de diversas formas están copuladas mediante un grupo fenilo, con, por lo menos, un enlace tipo

25. éter al doble enlace abierto por adición de la cadena lateral alifática de un grupo coniferilalcohol, estando estas polihidroxifenilcromanonas unidas a monoaminopolihidroxi alcoholes de la fórmula general

pg



5. en la que pueden ser: $x = 3 - 5$ y R_1 y $R_2 =$ hidrógenos, grupos al uilo bajos, así como grupos hidroxialquilo, caracterizado porque, en su realización, se disuelven en disolvente orgánico, si es necesario bajo calentamiento, las sustancias activas del grupo de la silimarina del cardo mariano, *Sylibum marianum*, combinando dicha solución con una cantidad equimolecular de un monopolihidroxi alcohol de la fórmula general



15. donde x , R_1 y R_2 tienen el significado ya indicado, eventualmente en un disolvente orgánico y de preferencia el mismo utilizado para la extracción, resultando el producto de la reacción, preferentemente, separando por destilación a baja presión el agente disolvente.

20. 2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior caracterizado porque en calidad de disolventes se seleccionan preferentemente alcoholes alifáticos inferiores, como metanol y etanol; ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores y acetonas alifáticas inferiores y, en la eventualidad de utilizarse dos disolventes distintos para cada uno de los componentes reaccionantes, ambos constituyen una sola fase durante la combinación.

25. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de estabilizador de la constitución antihepatotóxica se selecciona preferentemente la polivinilpirrolidona.

ky

422380



4.- Procedimiento para la obtención de un antihepatotóxico soluble.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 páginas foliadas y escri-

5. tas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 17 Enero 1974

P.a.

JAVIER IZQUIERDO
P. P. *[Handwritten Signature]*

Fiscal: JOSÉ L. MOYA

[Handwritten mark]