

Case "Neue Polymere"

436 132



Int. Cl. C086 // A61K

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS POLI-
MERICOS DE LA SILIBINA", a favor de la firma alemana Dr.
MADAUS & CO. residente en 5 Köln 91 (Merheim) Ostmerheimer
Str. 198 (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos productos poli-
méricos de condensación intermolecular de la silibina (si-
limarina I) y sus sales, así como al procedimiento para su
preparacion y a los respectivos preparados farmacéuticos
5. que los contienen.

En el estado actual de los conocimientos cientí-
ficos se entiende por silibina la 3,5,7-trihidroxi-2-[2-(4-
-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1,4-benzodioxan-
-6-il]-4-cromanona ó 3,5,7-trihidroxi-2-[3-(4-hidroxi-3-
10. metoxifenil)-2-(hidroximetil)-1,4-benzodioxan-6-il]-4-cro-



- Se sabe por otra parte que sustancias como las catequinas (polihidroxi-flavan-3-oles) (FREUDENBERG K. y ALONSO J.M., Liebigs Ann. Chem. 612, 78 (1958), HATHWAY D E. y SEAKING J.W.T., Biochemic. J. 67, 239 -1957-, BROWN B.R. y WHITEOAK R.J., J. Chem. Jour. (London) 6084 -1964-, FREUDENBERG K. y col., Che. Ber. 90, 957 -1957-) o las leucoantocianidinas (polihidroxi-flavan-3,4-dioles) (FREUDENBERG K., Experientia 16 101 -1960-, FREUDENBERG K. y WEIN-GES K., Liebigs Ann. Chem. 590, 140 -1954-) se pueden po-
10. limerizar para formar materias tánicas.

Aunque la silibina presenta, como es sabido, buena acción como protector hepático, existe la necesidad de un agente todavía más eficaz, pues cada vez se conocen más afecciones hepáticas.

15. Misión de este invento es crear nuevos compuestos que ejerzan una acción farmacológica protectora del hígado muchas veces más intensa que la de los compuestos conocidos (como, por ejemplo, la silibina).

20. Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que ciertos nuevos polímeros de la silibina presentan tal acción.

Objeto del invento son productos poliméricos de condensación intermolecular de la silibina y las sales de ellos.

25. Otro objeto del invento es un procedimiento para preparar dichos polímeros de silibina, caracterizado por polimerizarse silibina en presencia de ácidos minerales en un disolvente orgánico adecuado, por autocondensación intermolecular catalizada por ácido, reacción en la



que sólo entran en cuenta como disolventes aquellos en los que la silibina, aun en presencia de ácidos minerales acuosos, es todavía tan bien soluble que durante el tiempo de reacción no se produce ninguna precipitación del producto monómero de partida. Para el desarrollo de la autocondensación de la silibina es según el invento necesaria la presencia de ácidos minerales.

Comprende además el invento los medicamentos que contengan los nuevos polímeros en cuestión.

10. La preparación de los polímeros de la silibina es difícil. En condiciones alcalinas no ha sido posible obtener ningún polímero. La polimerización de la silibina en solución ácida planteó al principio grandes dificultades, porque la silibina en presencia de ácidos minerales acuosos es extremadamente difícil de disolver en la mayoría de los disolventes orgánicos.

15. Sorprendentemente se han descubiertos sistemas de disolvente orgánico / ácido mineral en los que la polimerización es factible como autocondensación intermolecular catalizada por ácido. La silibina debe ser, aún en presencia de ácidos minerales acuosos, tan bien soluble todavía que durante el tiempo de reacción no acontezca ninguna precipitación del producto monomérico de partida, y por lo tanto según el invento sólo deben preverse para la reacción disolventes idóneos. Aptitud especialmente buena han demostrado tener los éteres cíclicos dioxano y tetrahidrofurano. A título de ácidos minerales entran en cuenta preferentemente el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Pero también es posible emplear otros ácidos minerales, como



el ácido fosfórico.

Se usa con preferencia el ácido clorhídrico porque éste, como ácido volátil, es el más fácil de eliminar tras la elaboración de los productos de condensación intermolecular. La autocondensación se produce así, conforme al invento, tanto más rápidamente cuanto más alta es la concentración de ácido en el medio reaccional.

5.

Aptitud sumamente buena ha demostrado, por último, el sistema disolvente dioxano / ácido clorhídrico concentrado. Se ha comprobado que ya al cabo de 24 a 48 horas de tiempo de reacción a la temperatura del ambiente, la silibina está convertida en los nuevos compuestos, que a causa de sus propiedades fisicoquímicas han sido caracterizados como polímeros.

10.

15.

Cuanto más tiempo permanece a la temperatura del ambiente la mezcla reaccional, tanto más alto es el grado de polimerización. En detalle, de los primeros ensayos a este respecto han resultado los datos siguientes :

20.

- 1) Silibina, disuelta en dioxano / ácido clorhídrico concentrado; tiempo de reacción a la temperatura del ambiente: 2 semanas; peso molecular medio: 820.
- 2) Como en 1), pero con 4 semanas de tiempo de reacción; peso molecular medio: 1608.

25.

(Las determinaciones del peso molecular se realizaron osmométricamente en acétona).

De ello se deduce que la silibina es polimerizable o condensable en solución ácida y que el grado de polimerización depende del tiempo de reacción.

La monocombinación descrita se polimeriza



por vía deshidrogenante; es decir el polímero se origina de dos o más moléculas enlazadas oxidativamente entre sí.

5. Tal como se ha expuesto, la monocombinación se puede polimerizar, aunque existe una gran dificultad en dirigir la reacción de modo que se consiga cierto grado de polimerización y que el producto de la reacción se obtenga puro y exento de sustancias de partida, de otros polímeros o productos de desdoblamiento o respectivamente de polímeros heterogéneos. Una propiedad importante que se ha de conseguir es la estabilidad del polímero resultante para un coeficiente de polimerización determinado.

10. Para efectuar el procedimiento de preparación se disuelve una cantidad determinada de la monocombinación en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano o tetrahydrofurano) al 0,5 a 2 % aproximadamente.

15. Esta solución se trata con ácido clorhídrico concentrado hasta fumante o bien con ácido sulfúrico 12 N. El producto de la reacción se deja reposar a la temperatura del ambiente durante 4 a 24 días y luego se trata con agua. El sedimento que se precipita después de añadir agua se separa por filtración y se lava con agua para eximirlo de ácido; luego se seca bajo presión reducida a temperatura de 40° a 50° C.

20. De acuerdo con el invento pueden obtenerse polímeros u oligómeros con un grado de polimerización de $n = 2-8$: dímeros, trímeros, tetrameros, pentámeros, hexámeros, heptámeros, octámeros. De preferencia es $n = 2-6$, más particularmente $n = 2-4$ y especialmente $n = 2-3$ es ventajoso para el uso como medicamentos. El grado de polimerización asciende en dependencia del tiempo de reacción y de la

25.



concentración de ácido.

5. El grado de polimerización se calcula por determinación osmométrica en acetona del peso molecular. Los índices teóricos y los hallados coinciden en la forma habitual, si se toma por base el índice teórico para el peso molecular de dos o más moléculas de monocombinación ligadas entre sí oxidativamente por condensación. Estos polímeros no son, por lo general, cristalizables; pero pueden purificarse por recristalización a partir de acetona / agua
10. (eventualmente con tratamiento mediante carbón activo), constituyendo un producto amorfo e incoloro. La purificación puede efectuarse también en una columna de gel de sílice G con n-propanol / agua (7/3, volumen/volumen) como eluente. La pureza cromatográfica de la substancia se comprueba
15. con el mismo eluente sobre placas de gel de sílice G. La detección se efectúa con 2,4-dinitrofenilhidracina.

20. La formación de sales hidrosolubles de los polímeros de este invento puede realizarse, por ejemplo, como sal N-metilglucamínica sobre la monocombinación, por empleo de un exceso de N-metilglucamina (cuanto más alto es el grado de polimerización, tanto mayor ha de ser el exceso); se disuelve con calentamiento en metanol y se separa a continuación el disolvente por completo mediante destilación bajo presión reducida, después de lo cual se seca el residuo en el secador de vacío a un máximo de 45° C.

25. De acuerdo con este invento es posible con medios relativamente sencillos polimerizar o condensar en forma dirigida la silibina encaminándola consecuentemente hacia nuevos com-



- puestos poliméricos. Esto implica un progreso considerable; en efecto, los compuestos poliméricos muestran respecto a los monoméricos un aumento significativo de la acción antihepatotóxica. Los resultados con compuesto polimérico sintético aplicado por vía intravenosa (por ejemplo, en forma de sus sales N-metilglucamínicas) señalan una sorprendente acción farmacológica, muchas veces aumentada respecto a la forma monomérica. La dosis terapéutica diaria para el hombre es de 50 a 150 mg/día, según la gravedad de la afección y la constitución individual.
- 5.
- 10.

Para el uso de los nuevos productos de reacción como medicamentos se determinan la toxicidad y la actividad farmacológica.

- En los ratones se averiguó la toxicidad aguda de los silibinómeros, dímeros y trímeros de la silibina (silimarina I; abreviadamente: SIP) por inyección intravenosa de las sustancias en forma de sales N-metilglucamínicas.
- 15.

- Substancias y soluciones para la determinación de la toxicidad aguda:
- 20.

1. - Silibindímero en forma de sal N-metilglucamínica
SIP MG 16 -
(relación molar silibindímero / N-metilglucamina
1:6)

25. 220 mg de SIP MG 16 = 100 mg de silibindímero
Solución generatriz: 1,5 g de SIP MG 16 en 50 cc de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP
Dosificaciones :
0,60 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP/kg i.v.



0,50 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP/kg i.v.

0,42 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP/kg i.v.

0,36 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP/kg i.v.

2. - Silibintrímero en forma de sal N-metilglucamínica SIP
MG 118 -

5.

(relación molar de silibintrímero / N-metilglucamina 1:18)

318 mg de SIP MG 118 = 100 mg de silibintrímero

Solución generatriz: 1,8 g de SIP MG 118 en 60 cc

10.

de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP

Dosificaciones:

0,60 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP / kg i.v.

0,50 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP / kg. i.v.

0,42 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP / Kg.i.v.

15.

0,36 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP / kg.i.v.

0,30 g / 20 ml de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP / kg.i.v.

3. - Polivinilpirrolidona (PVP) PM 10.000.

Método:

20.

Los animales de experimentación fueron ratones hembras y machos de la raza NMRI, de la firma Voss, de Tuttlingen, que pesaban de 20 a 25 g aproximadamente. En las mismas condiciones ambientales, todos los animales recibieron alimento estandar "Sniff" y agua para bebida a libre disposición.

25.

Las sustancias experimentales se administraron a los ratones en dosis de 20 cc de NaCl 0,9 % + 4 % de PVP/kg i.v., con una rapidez de inyección de 1 ml por minuto aproximadamente. El tiempo de observación fue de 14 días. Se utilizaron por dosis 10 animales hembras y 10 machos.



Resultados y dictamen:

En los ratones, la DL_{50} para la sal N-metil-glucamínica de la silibina dímera es de 450 ± 22 mg/kg de SIP MG 16 i.v. = 204,5 mg/kg de silibindímero para los animales hembras; y de 520 ± 9 mg/kg de SIP MG 16 i.v. = 263,3 mg/kg de silibindímero para los animales machos.

Los índices correspondientes para la sal N-metil-glucamínica del silibintrímero son : 300 ± 10 mg/kg de SIP MG 118 i.v. = 94,34 mg/kg de silibintrímero para los animales hembras; y 330 ± 10 mg/kg de SIP MG 118 i.v. = 103,77 mg/kg de silibintrímero para los animales machos.

El examen de la actividad farmacológica de los polímeros de este invento se realiza según el modelo de la lesión hepática con faloidina. Para la demostración de la actividad farmacológica, se indica la acción antifaloidínica de estas sustancias en forma de sales N-metilglucamínicas administradas por vía intravenosa.

Acción del dímero y el trímero de la silibina.

Como sustancia de comparación se utiliza :

- a) silibina en forma de sal N-metilglucamínica
- b) metilglucamina

El dímero y el trímero de la silibina se emplean en el ensayo en forma de sal N-metilglucamínica.

Substancias y soluciones :

- 1. - Silibindímero -
 - 11,0 mg/kg de SIP MG 16 i.v. = 5 mg/kg de silibindímero
 - 22,0 mg/kg de SIP MG 16 i.v. = 10 mg/kg de silibindímero.



2. - Silibintrímero
15,9 mg/kg de SIP MG 118 i.v. = 5 mg/kg de silibintrímero
31,8 mg/kg de SIP MG 118 i.v. = 10 mg/kg de silibintrímero
- 5.
3. - Silibina -
140,5 mg/kg de SIMG 11 i.v. = 100 mg/kg de silibina
4. - N-metilglucamina MG -
21,8 mg/kg i.v.
- 10.
5. - Polivinilpirrolidona PVP -
PM 10.000
6. - Faloidina -
3 mg de faloidina, disueltos preliminarmente en
3 ml de metanol, hasta 20 ml de NaCl al 0,9 % / kg
por vía intraperitoneal.
- 15.

Las sustancias 1 a 4 se disolvieron en 20 ml de NaCl al 0,9 % + 4 % de PVP.

Método :

Los animales de experimentación fueron ratones hembras SPF, de la raza NMRI de la firma Voss, de Tuttlingen, que pesaban unos 25 g. En las mismas condiciones ambientales, todos los animales recibieron alimento estandar "Ssniff" y agua de bebida ad libitum. Las sustancias a ensayar se inyectaron por vía i. v. una hora antes de la intoxicación con faloidina (3 mg/kg por vía intraperitoneal. Los animales testigos recibieron la cantidad correspondiente de N-metilglucamina por vía i.v. Se tomó nota del coeficiente de mortalidad y del tiempo de supervivencia después de la lesión del hígado con la faloidina. El tiempo de observación fué de 7 días y se utilizaron 20 animales por grupo.

20.

25.

30.



Resultados y dictamen:

Los resultados se exponen en la tabla adjunta.

Como se desprende de la tabla, de los ratones tratados con N-metilglucamina (testigos) y envenenados una hora más tarde con 3 mg/kg de faloidina por vía intraperitoneal murieron el 85%. En la misma prueba, un tratamiento con silibina en dosis de 100 mg/kg por vía i.v.

5. (administrada en forma de sal N-metilglucamínica) rebaja el coeficiente de mortalidad al 30%. El dímero y el trímero

10. de la silibina en dosis de 10 mg/kg por vía i.v. (administrados igualmente en forma de sal N-metilglucamínica) evitan por completo el perecimiento de los animales. En la dosis de 5 mg/kg por vía i.v. fallecen tan sólo animales o sea el 5 % de los mismos. La silibina (silimarina I) consigue en forma de sus polímeros una mejora decisiva de su acción protectora contra el envenenamiento mortal de la faloidina en los ratones.

15. Prueba de la acción antifaloidínica en los ratones hembras.

Prueba de la acción antifaloidínica en los ratones hembras.

Tratamiento: 1 vez por vía i.v.

20. Lesión: 3 mg/kg de faloidina por vía i.p., 1 hora después del tratamiento.

Substancia	Dosis mg/kg i.v.	Proporción de silibina mg/kg	nº de animales	coeficiente de mortalidad %	Tiempo de supervivencia min.
25. MG (testigos)	21,8	-	20	85	148,7 ±10,7
SIMG 11 silibina MG	140,5	100 silibina	20	30	291,0
SIP MG 1 silibindímero MG	22,0	10 silibindímero	20	0	-
SIP MG 16 silibindímero MG	11,0	5 "	20	10	310
SIP MG 118 silibintrímero MG	31,8	10 silibintrímero	20	0	-
30. SIP MG 118 silibintrímero MG	15,9	5 "	20	5	226



EJEMPLO 1

(Preparación del silibindímero)

- Se disuelven en 2 litros de dioxano 10 g de silibina (silimarina I) (DOS 1.923,082) y se trata esta solución con 1 litro de ácido clorhídrico (fumante) al 37 %)
5. Se deja reposar la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 4 días y luego se la trata con 7 litros de agua. El sedimento de color beige que entonces se precipita se puede separar fácilmente por filtración. Se le exime de
10. ácido lavándolo con agua y se le seca a 40° bajo presión reducida. El rendimiento asciende a 8,2 g. El producto tiene un peso molecular de 943 (determinado osmométricamente en acetona). El valor teórico para el peso molecular de dos moléculas de silibina ligadas entre sí oxidativamente se
15. calcula en 963. El dímero de la silibina no es cristallizable, pero por reprecipitación en acetona/agua (eventualmente con tratamiento por medio de carbón activo) se le puede purificar convirtiéndolo en un producto amorfo e incoloro. También puede efectuarse una purificación en columna de gel
20. de sílice G con n-propanol/agua (7/3 (vol./vol.) como eluyente. La pureza cromatográfica de la substancia se determina con el mismo eluyente sobre placas de gel de sílice G (valor Rf del dímero de la silibina: 0,89). La detección se efectúa con 2,4-dinitrofenilhidracina. El intervalo de fusión
25. de la substancia es de 227-235° C.

El espectro ultravioleta y el infrarrojo de este compuesto dímero están expuestos en las figuras 1 y 2.

EJEMPLO 2

(Preparación del dímero de la silibina)



- Se disuelven en 500 ml de tetrahidrofuran 10 g de silibina y se trata la solución con 900 ml de ácido sulfúrico 12 N. Se deja reposar la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente durante 14 días y luego se la trata con 5 litros de agua. El producto precipitado es fácil de separar por filtración. Se le exime de ácido lavándolo con agua y se le seca a 40° C bajo presión reducida. Después de la purificación (efectuado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) se halla por osmometría en acetona un peso molecular de 986.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 3

(Preparación del trímero de la silibina)

- Se disuelven en 500 ml de dioxano 10 g de silibina, se trata la solución con 700 ml de ácido clorhídrico al 32 % y se la deja reposar a la temperatura del ambiente durante 24 días. Se separa por filtración el sedimento que se precipita después de añadir 3 litros de agua, se le exime de ácido lavándolo con agua y se le seca a 40-50°C bajo presión reducida. La purificación ulterior se realiza, o bien por reprecipitación a partir de acetona/agua, o bien por cromatografía en columna de gel de sílice G empleando n-propanol/agua (7/3)(vol./vol.) como eluyente. El peso molecular es, según la medición osmométrica en acetona, de 1507 (teórico para el trímero de silibina: 1443,5). La cromatografía en capa delgada se realiza tal como se ha descrito para el dímero de la silibina en el Ejemplo de preparación 1. El valor R_f para el trímero de la silibina es de 0,82. El intervalo de fusión es de 247-253°C. Los espectros ultravioleta e infrarrojo de este compuesto trímero
- 15.
- 20.
- 25.



están representadas en las figuras 3 y 4.

EJEMPLO 4

(Preparación de la sal N-metilglucamínica del silibindímero)

5. Se obtiene una sal N-metilglucamínica soluble en agua del silibindímero mediante empleo del séxtuplo de la cantidad molar de N-metilglucamina por 1 mol de silibindímero. Para ello se disuelven con calentamiento en 1,5 litros de metanol 9,63 g de silibindímero con 11,7 g de N-metilglucamina. A continuación se separa el disolvente por completo mediante destilación bajo presión reducida y se seca el residuo en el armario secador a vacío a un máximo de 45° C. El producto es soluble en agua cuyo pH sea de 10,0 a 11,0, pero en solución fisiológica de sal común tan sólo en presencia de 4 % de polivinilpirrolidona (PVP) K 15 (calculado respecto a la solución de sal común). Tal solución fisiológica es estable por mucho tiempo en presencia de 4 % de PVP tamponada a pH 7,5 - 8,0.

EJEMPLO 5

(Preparación de la sal N-metilglucamínica del silibintrímero)

Para preparar una sal N-metilglucamínica soluble en agua se necesitan por 1 mol de silibintrímero 18 moles de N-metilglucamina. Se disuelven en 1,5 litros de metanol 14,43 g de silibintrímero junto con 35,1 g de N-metilglucamina a elaboración ulterior se efectúa tal como se ha descrito para la preparación de la sal N-metilglucamínica del silibindímero. El producto se disuelve en agua con pH de 10,0 a 11,0 y es estable por largo tiempo, sin que se



presenten enturbamientos, en solución fisiológica de sal común en presencia de 4% de PVP y con pH ajustado a 7,5-8,0.

PREPARACIONES MEDICINALES

Ejemplo A

5. Comprimidos y grageas

Se mezclan 10,000 kg de silibindímero (o respectivamente 22,150 kg de silibindímero en forma de sal N-metilglucamínica) con los siguientes excipientes:

- 6,0 kg (o resp. 6,0 kg) de celulosa microcristalina
- 10. 10,0 kg (o resp. 10,0 kg) de almidón del endospermo de los frutos de *triticum aestivum*
- 206,750 kg (o resp. 184,500 kg) de lactosa
- 5,0 kg (o resp. 5,0 kg) de PVP

y se granula. Se seca el granulado y se le añaden :

- 4,00 kg (o resp. 4,00 kg) de celulosa microcristalina
- 15. 3,25 kg (o resp. 3,25 kg) de dióxido de silicio
- 5,00 kg (o resp. 5,00 kg) de ácido esteárico.

De la mezcla se comprimen pastillas de 250,0 mg de peso, que contienen 10,0 mg de silibindímero o respectivamente 22,15 mg de silibindímero en forma de sal N-metilglucamínica. Los comprimidos pueden servir eventualmente como núcleos para la preparación de grageas. Se los recubre, por el procedimiento ordinario, con la suspensión de grageado siguiente :

- goma arábiga 5,95 kg
- 25. talco 81,55 kg
- pardo de chocolate 2,63 kg
- tierra de Siena 12,50 kg
- sacarosa 97,37 kg

El peso final de una gragea es de 450,0 mg.



EJEMPLO B

Comprimidos y grageas

Se mezclan 10,000 kg de silibindímero (o respectivamente 22,150 kg de silibindímero en forma de Sal N-metilglucamínica) con los excipientes siguientes:

5. 70,0 kg (o resp. 70,0 kg) de glucosa
25,0 kg (o resp. 25,0 kg) de almidón del endospermo de los frutos de *Triticum aestivum*
5,0 kg (o resp. 5,0 kg) de sorbita
1,5 kg (o resp. 1,5 kg) de polietilenglicol-sorbitate oleico
10. 6,0 kg (o respect. 6,0 kg) de ácido esteárico
132,5 kg (o resp. 120,350 kg) de lactosa
- y se comprime en pastillas de 250 mg de peso cada una, que contienen 10,0 mg de silibindímero o respectivamente 22,15 mg de silibindímero en forma de sal N-metilglucamínica.
- 15.

Las pastillas comprimidas pueden eventualmente servir de núcleos para la preparación de grageas, con empleo de 200 kg de la suspensión de grageado indicada antes, y se obtienen entonces grageas de unos 450 mg cada una.

20.

EJEMPLO C

Supositorios

- Se mezclan, agitando, 0,04 kg de silibindímero (o respectivamente 0,089 kg de silibindímero en forma de sal N-metilglucamínica) con 1,960 kg (o respectivamente 1,911 kg) de grasa dura DAB 7 fundida y se cuelean supositorios de la masa. Cada supositorio de 2,0 g contiene 40 mg de silibindímero o respectivamente 89 mg de silibindímero en forma de sal N-metilglucamínica.
- 25.

EJEMPLO D



Gotas

En

69,795 kg (o resp. 69,430 kg) de agua desmineralizada
se disuelven consecutivamente

5. 1,000 kg (o resp. 1,0 kg) de polivinilpirrolidona
(de peso molecular \geq 10,000)
0,300 kg de silibindímero (o resp. 0,665 kg de
silibindímero en forma de sal N-metilglu-
caminica)
10. 0,200 kg (o resp. 0,200 kg) de sorbato potásico
0,015 kg (o resp. 0,015 kg) de sacarina.
Luego se añaden :
- 28,570 kg (o resp. 28,750 kg) de "Karion F" líquido
0,100 kg (o resp. 0,100 kg) de aroma de chocolate
15. 0,020 kg (o resp. 0,020 kg) de aroma de menta pi-
perita.

20 gotas contienen 3 mg de silibindímero (o res-
pectivamente 6,65 mg de silibindímero en forma de sal N-me-
tilglucaminica).

20.

EJEMPLO E

Ampollas

Para preparar 10.000 ampollas se disuelven
0,315 kg de sal N-metilglucaminica del silibindímero
en 49,685 litros de solución fisiológica de sal común
a la que se ha añadido 4 % de polivinilpirrolidona (de
peso molecular 10.000). El pH no debe descender de 7,6.
Se filtra la solución de forma estéril y se la envasa
en ampollas pardas de 5 ml, estériles, de modo que el
contenido por ampolla sea de 31,5 mg de sal N-metil-
glucaminica.

25.



Los mismos datos precedentes valen para el silibintrímero y los otros oligómeros.

REIVINDICACIONES

5. 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 24 16 302,8 del 4 de abril de 1974.
10. 1.- Procedimiento para la preparación de compuestos poliméricos de la silibina, así como sus sales, caracterizado por polimerizarse silibina por condensación intramolecular en presencia de ácidos minerales acuosos en disolventes orgánicos en los que la silibina, aún en presencia de ácidos minerales acuosos, tiene tan buena solubilidad todavía que durante el tiempo de reacción no acontece ninguna precipitación del producto de partida monomérico y, si se quiere, convertirse en sus sales los polímeros obtenidos.
15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por seleccionarse en calidad de disolvente orgánico los éteres cíclicos dioxano o tetrahydrofurano.
20. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por seleccionarse en calidad de ácido mineral el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.
25. 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por seleccionarse en su realización, como compuestos resultante preferidos, los compuestos dímero y trímero de silibina y sus respectivas sales N-metilglucamínicas.
- 5.- Procedimiento para la preparación de com -

~~10~~



puestos poliméricos de la silibina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 436132

P.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO