



ESPAÑA

(Case Wasserlösliches
saures Saponin)

ES 449748 A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO R 25 30 953.9	(32) FECHA 11-7-75	(33) PAIS Alemania
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07H // A61K	(42) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la preparacion de escina roentgenamorfa"		
(71) SOLICITANTE (S) firma DR. MADAUS & CO.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Postfach 93 20 01 5000 KÖLN - 91 (Alemania)		
(72) INVENTOR (ES) Dr. med. ROLF MADAUS, quien ha cedido a la firma peticionaria sus derechos sobre la citada patente.		
(73) TITULAR (ES) firma Dr. MADAUS & CO.		
(74) REPRESENTANTE DON JAIME ISERN CUYAS, Agente Propiedad Industrial		

DESCRIPCIÓN
=====

Objeto de este invento es escina ácida soluble en agua, el procedimiento para prepararla por conversión de escina ácida cristalina al estado roentgenamorfo y asimismo medicamentos.

5.

La escina ácida cristalina — una saponina — se obtiene de las semillas del castaño indio; así, por ejemplo, se prepara escina por extracción de semillas desmenuzadas de Aesculus hippocastanum con disolventes orgánicos miscibles con el agua, en particular alcoholes de C₁-C₃, de preferencia metanol, etanol y sus mezclas con agua, como metanol al 65 % (por ejemplo, 1 parte de droga por 10 partes de extractivo), y tratamiento con un cambiador de cationes ácido del extracto así obtenido. Se consigue así la solución acuosoalcohólica de escina ácida de la que, por concentración, resulta la escina ácida cristalina.

10.

15.

20.

Según el invento aquí presentado se prepara escina roentgenamorfa convirtiendo escina rápidamente a su estado seco por aspersion a partir de un alcohol. El estado roentgenamorfo de la escina se determina roentgen-goniométricamente. También puede someterse directamente al secamiento por aspersion el eluato del cambiador de cationes que aparece en la preparación de la escina.

25.

Otro método es el empleo de fuerzas mecánicas sobre las partículas cristalinas de escina, que aparecen

como pequeños cristales de hojuelas. Para ello se hacen actuar fuerzas de cizallamiento paralelamente al plano de las hojuelas de estos pequeños cristales, hasta que la formación cristalina de la estructura está destruída y la escina ha pasado al estado roentgenamorfo.

5.

Sorprendentemente se ha descubierto que la solubilidad en agua de la escina roentgenamorfa resultante es mucho mayor que la de la escina cristalina de partida, la cual es soluble en agua en el 0,01 % aproximadamente, mientras el producto de este invento lo es en el 15 % y más.

10.

El estado roentgenamorfo de la escina obtenida se demuestra mediante Roentgendiagramas y evaluación roentgengoniométrica. Mientras los Roentgendiagramas de la escina ácida pura muestran en la evaluación con el Roentgengoniómetro interferencias agudas y de fuerte intensidad como signo de estructuras cristalinas bien constituidas, los de la escina ácida hecha roentgenamorfa presentan solamente un débil abombamiento del fondo. En este estado la escina tiene solubilidad sorprendentemente buena en agua. Se la puede emplear como medicamento y en aplicación peroral manifiesta buena resorbabilidad, como han revelado las mediciones del efecto antiexudativo en la prueba modelo de la pata de la rata y otros ensayos biológicos (petequias).

15.

20.

25.

La amorfación puede efectuarse disolviendo la escina en un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o

- isopropanol) y haciendo secar por aspersión esta solución en condiciones de temperatura apropiadas, con empleo de un gas inerte (como el nitrógeno o el ácido carbónico) en calidad de portador térmico. Se ha revelado ventajoso
5. emplear toberas de aspersión con aberturas de salida de unos 0,7 - 0,8 mm de diámetro y actuar además con velocidades de salida para el escin-alcosol de 50-60 m/s y con una temperatura del gas inerte de 150-220° C aproximadamente. En tales condiciones se obtiene escina roentgenamorfa con
10. gran desarrollo superficial específico (40.000 cm², suponiendo una escina que se halle como montón idealmente esférico); en este estado la escina roentgenamorfa se disuelve muy rápidamente y bien en el agua, con solubilidades de 15 % y más.
15. La amorfación mecánica se efectúa ventajosamente si la escina cristalina se somete a un tratamiento mecánico destructor de la estructura reticular cristalina en molinos o dispositivos molturadores apropiados que desplieguen fuerzas de cizallamiento, hasta que toda la
20. escina haya pasado al estado roentgenamorfo, reconocible por inspección roentgengoniométrica durante la operación de molienda.
- Esta escina roentgenamorfa preparado según este invento es ilimitadamente estable en solución acuosa. Sirve para el tratamiento de los edemas y tiene excelentes propiedades antiexudativas. Puede hallar empleo, por lo
25. tanto, para componer preparados medicinales valiosos, los cuales pueden ofrecerse en las formas de presentación

usuales, como pastillas, grageas, pomadas, geles o soluciones inyectables. Las dosis de administración diaria son para las grageas (o las pastillas) de 60 a 120 mg, y para las soluciones inyectables, de 5 a 10 mg.

5.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

10. A 40°C, se disuelven en 100 litros de metanol 10 kg de escina ácida cristalina, pura. Por medio de una bomba de émbolo se rocía esta solución por una boquilla en una cámara secadora, con presión de 60 bares. La boquilla tiene una abertura de salida de 0,8 mm de diámetro, el caudal de aspersión es de 100 litros por hora y la velocidad de salida de unos 55 m/s. Por medio de un calentador de gas se introduce en la cámara secadora, en corriente continua, nitrógeno a 15. 180°C. Se evapora así el escin-alcosol metanólico y se llega a la formación de un escin-aerosol finísimamente disperso, que pasa rápidamente al estado seco. La temperatura de salida de la mezcla de nitrógeno y metanol es de 130°C.

20. Se obtienen 9,99 kg de escina roentgenamorfa con una solubilidad en agua de 15 % y más.

25. La escina resultante es roentgenamorfa y no muestra por tanto ningún pico en la medición roentgenoniométrica en comparación con la escina ácida cristalina. El producto obtenido tiene una rotación específica $\frac{[\alpha]_D^{20}}{D} = -28$ y se caracteriza también por cromatografía de capa delgada.

Se puede también someter directamente al secamiento por aspersión el eluato ácido que sale del cambiador de iones en la obtención de la escina.

Ejemplo 2

5. En molinos o dispositivos molturadores en los que las fuerzas de cizallamiento actúan paralelamente al plano de las hojuelas de los pequeños cristales de la escina, se somete a tratamiento mecánico destructor del entramado reticular de los cristales 1 kg de escina ácida cristalina, pura, hasta que la inspección roentgengoniométrica confirma el estado amorfo. Según el aparato que se utilice, esto puede ocurrir al cabo de 50 a 100 horas.

10.

Ejemplo 3

Preparación medicinal

Se mezclan 20.000 kg de escina amorfada con las materias auxiliares siguientes:

- | | | |
|-----|-----------------------|------------------|
| 15. | estearato de magnesio | 1.400 kg |
| | polivinilpirrolidona | 1.300 kg |
| | lactosa | hasta 70.000 kg. |

20. De esta mezcla se comprimen pastillas de 70,0 mg de peso, que se recubren de un polimerizado apropiado de poliacrilato para hacerlas resistentes a los jugos gástricos.

Los comprimidos pueden servir igualmente como núcleos para la preparación de grageas y recubrirse con suspensión de grageado.

N O T A

Se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1. Procedimiento para la preparación de escina roentgenamorfa, caracterizado por someterse escina cristá-
lina pura, disuelta en un alcohol alquílico inferior de C_1-C_3 , a un secamiento por aspersión con calentamiento en atmósfera de gas inerte, u opcionalmente tratarse es-
cina cristalina sólida en un molino o dispositivo moltura-
dor con fuerzas de cizallamiento actuantes paralelamente
10. al plano de las hojuelas de los cristales de la escina,
hasta que la substancia haya pasado al estado roentgenaformo.
15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque en su realización se emplea como gas iner-
te, en el secamiento por aspersión, nitrógeno o ácido carbó-
nico, con una temperatura de entrada de 150 a 220° C (pefe-
rentemente 180° C) y con una temperatura de salida de 110
a 140° C (preferentemente 130° C), siendo la velocidad de
salida de la solución, para un diámetro de 0,7 a 0,9 mm
aproximadamente de la abertura de la boquilla, de 50 a 60 m/s.
20. 3. Procedimiento para la preparación de escina
roentgenamorfa.

Según se describe-reivindica en la presente memoria
descriptiva que consta de 7 hojas foliadas y escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, a 10 Julio 1976
p.a.

J A I M E I S E R T A
P. P.

Firmado: JOSE L. MORAS