

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de Patentes con los datos que figuran en la presente descripción y según el tenido de la Memoria adjunta.

| | |
|-----------------------|--------------|
| NUMERO | 476443 |
| FECHA DE PRESENTACION | 28 DIC. 1978 |

A1

PATENTE DE INVENCION

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
| 60 PRIORIDADES: 61 NUMERO | | 62 FECHA | 63 PAIS |
| 2759171 | | 31 de Octubre 1.977 | Antillas Neerlandesas |
| 67 FECHA DE PUBLICIDAD | 68 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA | |
| | A 61K | | |
| 70 TITULO DE LA INVENCION | | | |
| <u>PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROLINAS INHIBIDORAS DE LA SINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS</u> | | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | | |
| FIRMAS ROECAN HOLDINGS (NETHERLANDS ANTILLES) B.V. | | | |
| 72 DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | | |
| WILLEMSTAD CURACAO (Antillas Neerlandesas), Kerkstraat, 10a | | | |
| 73 INVENTOR (ES) | | | |
| Dr. Karl Heinrich Pegel y Dr. Hans Walker | | | |
| 74 TITULAR (ES) | | | |
| FIRMAS ROECAN HOLDINGS (NETHERLANDS ANTILLES) B.V. | | | |
| 75 REPRESENTANTE | | | |
| B.V. DE LA TORRE | | | |

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de un medicamento sólido o líquido para el tratamiento de trastornos del nivel de la prostaglandina.-

5 Las prostaglandinas están ampliamente difundidas en los organismos de todos los mamíferos. Tan sólo en los últimos años, la investigación se había ocupado, en una manera intensiva, del aislamiento y del conocimiento de la importación biológica que tienen las prostaglandinas. Conforme a los conocimientos de hoy en día, existen numerosas prostaglandinas que en su estructura varían ligeramente y cuya importancia biológica consiste en su amplia difusión, en su elevada eficacia así como en la notable amplitud y en la variación de los efectos que los mismos tienen sobre el metabolismo. Estos diferentes efectos están condicionados por el hecho de que la síntesis intracelular de la prostaglandina puede ser producida por una irritación ó bien por un daño existente en las membranas celulares; en éste caso y en la fase inicial, los fosfolipasos generan de los membranolípidos unas fases previas de la síntesis de la prostaglandina, de modo que unas hormonas diferentes como son, por ejemplo, la bradiquina, la acetilcolina y la histamina aceleran la síntesis y la liberación de las prostaglandinas, y que las prostaglandinas estimulan tanto el sistema de los ciclos de adenilo como asimismo el sistema de los ciclos de guanilo, y las mismas pueden con ello conducir a un incremento en las concentraciones intracelulares de APM y de GPM.-

10

15

20

25

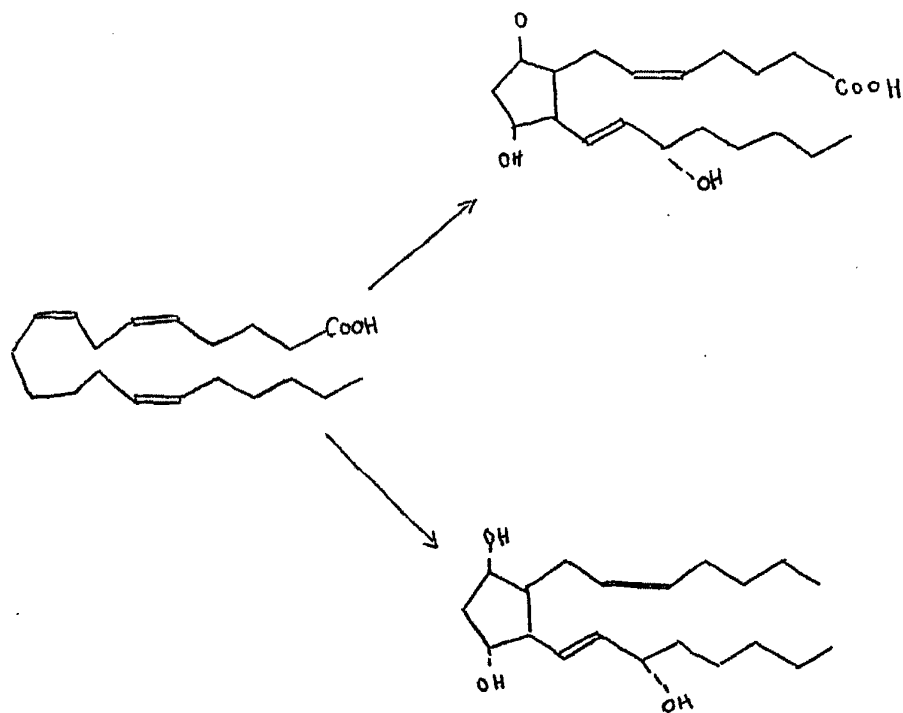
Sin embargo, y tal como por medio de unos experimentos se ha demostrado, los efectos de la prostaglandina varían en dependencia de los tipos empleados de la misma así como de los órganos reconocidos. De éste modo por, ejemplo, los ciclos de adenilo son estimulados en los órganos endocrinos por las prostaglandinas E_1 y E_2 , y los mismos, al cambio, resultan contrarrestados en los tejidos de tipo grasiento. De ello se explica porque las prostaglandinas pueden tanto subir como así mismo bajar, por ejemplo, el nivel de AMP de la célula dentro del respectivo órgano y provocar, en el tejido grasiento, un efecto antagónico de la adrenalina y de la glucagone. En la musculatura lisa, las prostaglandinas producen, en parte, unas contracciones como, por ejemplo, en el útero y en el intestino, pero las mismas provocan también, y de forma parcial, unas dilataciones como, por ejemplo, en los vasos sanguíneos. En el riñón, las prostaglandinas E_2 y A_2 aumentan, por ejemplo, las agregaciones de sodio y de potasio. Como añadidura, es sabido ya que un aumento de la prostaglandina E_2 y F_2 en el nivel de tejido provocan unas reacciones inflamatorias y las mantiene.

De los variados efectos metabólicos de las prostaglandinas resultan unas numerosas posibilidades para la aplicación terapéutica. Así se emplean las prostaglandinas en el tratamiento del asma y de las enfermedades del aparato circulatorio, dado que las prostaglandinas del tipo E acusan un efecto dilatador para los vasos sanguíneos. Por el otro lado, las prosta-

glandinas favorecen los dolores de parto e inician el mismo, --
por lo que las prostaglandinas también pueden ser empleadas, en
55 su caso, como un medio abortivo.-

Tan sólo desde hace poco tiempo es sabido que el efecto de algunos medicamentos con unas actividades analgéticas e --
inhibidoras de inflamaciones - los cuales se conocen, en algunos
casos, desde hace décadas - está basado en una detención de la
60 síntesis de las prostaglandinas. Esto es el caso, a título de --
ejemplo, del ácido acetilosalicilo, de la indometacina y del --
ibuprofeno. Del fuerte efecto inhibitor de ésta combinación se
explica, por un lado, la eficacia de la misma contra los fenóme
nos inflamatorios pero, por el otro lado, también la presenta--
65 ción de numerosas efectos secundarios de los que a título de ejem
plo se indica tan sólo la generación de las hemorragias de estó
mago.-

La biosíntesis de las prostaglandinas parte de los --
membrano fosfolípidos que son transformados en ácido araquidó--
70 nico, y que por medio de unos agentes radicales de oxígeno son
transformados en las prostaglandinas de endoperóxido. De éstas
prostaglandinas de endoperóxido se forman las prostaglandinas --
de relativa estabilidad, las tromboxanas así como la prostaci--
clina que es relativamente inestable. La formación de la PGE₂ --
75 (= prostaglandina E₂) y de la PGF_{2α} (= prostaglandina F_{2α}), --
partiendo del ácido araquidónico, se puede representar, median--
te fórmula, de la siguiente manera:



El periodo de semi-desintegración biológica de las -
prostaglandinas, y sobre todo de las fases previas de la prostaglandina, es solamente muy corto. La desintegración se realiza
80 de una forma rápida por la oxidación en el átomo de carbono 15 y a continuación, por medio de la β -oxidación que para los ácidos grasos es típica.-

Ya es conocido que unas determinadas combinaciones --
85 químicas representan unos fuertes inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas. Estas combinaciones como, por ejemplo, la

indometacina ó bien el acetilosaliciláido, son consideradas co
mo los medios inhibidores para la síntesis de la PGE₂, y las --
mismas son empleadas, de una manera correspondiente, para el tra
90 tamiento de los fenómenos inflamatorios de las más diferentes --
clases como, por ejemplo, para las enfermedades de tipo reumáti
co y artrítico así como para unas enfermedades similares.- Sin
embargo, el muy pronunciado efecto inhibidor, que parece que no
está limitado solamente a la síntesis de la PGE₂, conduce a los
95 efectos secundarios no deseados que por ello son condicionados
y que son, por ejemplo, la provocación de las hemorragias de es
tómago y de los intestinos; otras hemorragias difusas, la pre
sentación de alergias, y conduce asimismo a las posibilidades --
de influir en el embarazo.-

100 Por éstos motivos, el presente invento tiene por obje
to desarrollar un nuevo medicamento con el efecto inhibidor de
la síntesis de la prostaglandina, el cual no acusa los ya cono
cidos inconvenientes.-

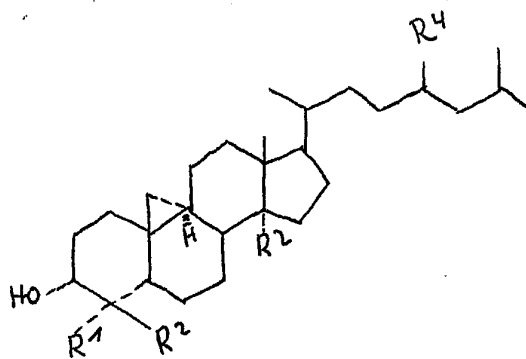
105 Para conseguir el objeto de la presente invención, se
propone un medicamento con efecto inhibidor para la síntesis de
las prostaglandinas, el cual está caracterizado por el hecho de
que el mismo comprende como sustancia activa los glicósidos de
esterol y/ó los ésteres de los mismos y/ó los espirocetalesteroid
glicósidos y/ó los ésteres de los mismos.-

110 De una manera completamente sorprendente se ha descu
bierto que los glicósidos de esteroi, los espirocetalesteroid--
glicósidos y los ésteres de ambos constituyen unos eficaces me-

115 dicos inhibidores para la síntesis de las prostaglandinas de tipo E_2 y de tipo $F_{2\alpha}$, y los mismos no producen, a pesar de ello, ningún efecto secundario que normalmente se presenta por la influencia en el nivel de la prostaglandina.-

120 En la naturaleza, las esterolinas se presentan con bastante frecuencia en las plantas y en microorganismos, si bien solamente en unas cantidades pequeñas. Como esterolinas se consideran los glicósidos de los fitosteroles, incluidos el colesterol y los triterpenos tetracíclicos del tipo de esterol como, por ejemplo, el lanosterol y el cicloartenol. Algunas de éstas combinaciones se presentan en diferentes plantas en unas cantidades un poco mayores como, por ejemplo, el campesterol, el estigmasterol y sobre todo el sitosterol. Los fitosteroles corresponden a la fórmula general que a continuación se relaciona:

125



en la que R^1 , R^2 y R^3 pueden significar los átomos de hidrógeno

130 ó bien unos grupos de metilo, y en la que R^4 puede representar un átomo de hidrógeno ó bien un grupo de metilo, de etilo, de metileno ó bien de etílicos. Como añadidura, en diferentes sitios del esqueleto básico pueden existir dobles ligazones, y - ésto se puede aplicar tambien para la cadena lateral.-

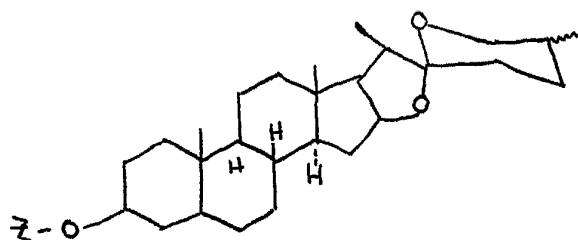
135 Los fitosteroles existen en la mayoría de las plantas, en una parte determinada, en la forma de los esteroglicósidos, es decir, como las esterolinas y, en su caso, como los ésteres de las mismas. La mayor parte de las esterolinas que se presen-
140 tan en la naturaleza, son los monoglicósidos; sin embargo, tam-
bien han sido descritos ya algunos di-glicósidos. Aparte de la D-glucosa - que en la mayoría de los casos se encuentra en la forma de azúcar y que con el grupo de 3- β -hidroxi se encuentra
145 unida, en la mayoría de las veces, por un ligazón ecuatorial ó de β -glicósido en las combinaciones naturales se han detecta-
do las manosas, la galactosa, la arabinosa y la xilosa. En los ésteres que se presentan de una forma natural, éstos se han po-
dido identificar como los ésteres de los ácidos monocarbónicos de tipo monobásico.-

150 Como los espirocetalesteroidglicósidos se denominan las saponinas de esteroides que en el esqueleto básico de este-
roides, el que se presenta como la aglicona, poseen una agrupa-
ción espirocetal que está unida por los átomos de carbono C-16
y C-17. Las agliconas pueden ser diferenciadas por el hecho de
que se trata ó no de las 5-En-esteroidesapogeninas ó bien de -
las 5- α - esteroidesapogeninas. A las combinaciones de las 5-En-
esteroidesapogeninas pertenecen, por ejemplo, la diosgenina, -

155 la yamogenina, la botogenina y la correlogenina, mientras que co-
mo los representantes típicos de las combinaciones de la 5- α -
esteroidosapogeninas se consideran, por ejemplo, la tigogenina,
la neotigogenina, la hecogenina y la sisalagenina.-

160 En la naturaleza, las agliconas de las saponinas se -
presentan en la forma de los glicósidos, y las mismas compren-
den, en la mayor parte de los casos, 3 ó bien más unidades de -
los mono-sacáridos en la parte del azúcar. Por éste motivo, las
combinaciones relativamente ricas en azúcar son bastantes bien -
solubles en agua, y las mismas forman con frecuencia una espuma
165 similar a la de los jabones.-

Los espirocetalesteroidoglicósidos corresponden a la
fórmula general que a continuación se relaciona,



170 y en la que existe, en la posición de 5, un doble enlace δ - -
bien un átomo de hidrógeno alfa, y en la que por "Z" se indica
un mono- ó bien un disacárido y, sobre todo la glucosa, que en
su caso es esterificada.-

Las esterolinas y los espirocetalesteroidoglicósidos,
y los éteres de los dos, los que se emplean en conformidad con

175 el presente invento, pueden ser utilizados en la forma de unos extractos procedentes de la materia vegetal, en la forma de --
unos extractos enriquecidos ó bien como unas combinaciones que han sido elaboradas sintéticamente. La síntesis se realiza de --
una manera ya conocida, tal como, por ejemplo, según la ya conocida síntesis de Königs-Knorr para la fabricación de los glicósidos bajo el empleo de las correspondientes agliconas, de un acetato de azúcar que es bromado en el átomo de C-1, así como del óxido de plata y del carbonato de plata.--

180 Sin embargo, para el empleo de las esterolinas y de -- los ésteres de éstas últimas, se ha de tener en cuenta que los mismos acusan una insolubilidad de un elevado grado en agua. Por lo tanto, las esterolinas deben ser administradas en unos tamaños de partículas que sean lo suficientemente pequeños para la resorción. Es, por consiguiente, absolutamente necesario que --
185 las esterolinas, que se emplean de acuerdo con la presente invención, sean elaboradas y/ó preparadas y/ó sean incorporadas en -- los preparados farmacéuticos de una manera tal que se produzcan unas soluciones líquidas ó bien de sustancia sólida, unas emulsiones ó bien unas dispersiones sólidas que se puedan obtener, de una manera ya conocida como tal, por medio de la adsorción, por la absorción ó bien mediante unos procesos de molienda con
190 ó bien sin el empleo de unas sustancias aditivas. Todos éstos -- procesos tienen por objeto una disminución de las partículas y la reducción de la cristalinidad, de modo que éstas partículas se presentan, en lugar de como unas micropartículas cristalinas, en la forma de unas pequeñas agregaciones amorfas, de tipo mono-

200

ó bien multi-molecular. Las combinaciones que se han de utilizar conforme a la presente invención, se emplean, en la mayoría de los casos, con unos tamaños de partícula de aproximadamente 0,1 mm., pero con preferencia desde 0,06 mm. y aún más pequeño. Lo mismo se ha de aplicar a pesar de su solubilidad en agua, la cual es un poco mejor para los espirocetalesteroidoglicósidos - que también se emplean con unos tamaños de partícula de aproximadamente 0,1 mm., pero con preferencia de 0,06 mm. ó bien más - pequeño aún.-

205

Las combinaciones de acuerdo con la presente invención se administran en unas dosis diarias de aproximadamente 0,03 hasta unos 10 mgrs. Como dosis de mantenimiento ó dosis profiláctica se administran, en la mayor parte de los casos, aproximadamente 0,45 hasta 0,1 mgr. por día. Estas dosis pueden ser dadas repartidas en tres dosis individuales ó bien en una dosis única con un efecto protector.-

210

215

Según los conocimientos obtenidos hasta ahora, las combinaciones que se emplean conforme a la presente invención, son apropiadas para el tratamiento de aquellas enfermedades en las que es necesaria una reducción en el nivel de la PGE_2 ó bien de la $PGF_{2\alpha}$. En éste caso se trata, por ejemplo de:

220

- 1) Úlceras, sobre todo de aquellas de la parte del estómago y de los intestinos;
- 2) Perturbaciones de tipo endocrino;
- 225 3) Enfermedades urogenitales, sobre todo de la hipertrofia benigna de la próstata y las molestias causadas por la misma;
- 4) Enfermedades cardíacas y las desviaciones en la presión de la

sangre;

- 230 5) Estados adematosos;
- 6) Enfermedades de los vasos sanguíneos, trombosis, varices y
hemorroides;
- 7) Dermatitis y las reacciones por exceso de histamina;
- 8) Fenómenos inflamatorios;
- 9) Enfermedades artríticas y reumáticas; así como
- 235 10) Alergias, inclusive el asma.-

De una manera correspondiente, las combinaciones que se han de emplear conforme a la presente invención, también — pueden ser utilizadas para el tratamiento de las enfermedades de los animales. Las dosis para combatir las enfermedades en —
240 los animales pueden ser calculadas en la forma ya conocida para ello, es decir, en relación con la base del peso y con un — peso medio supuesto para el ser humano de 75 kgs.-

Las combinaciones pueden ser transformadas, en la forma ya conocida para ello, en las especialidades farmacéuticas
245 como son, por ejemplo, los polvos, las píldoras y las pastillas, las cápsulas, grageas, las emulsiones, soluciones, soluciones de inyecciones y las soluciones de infusiones, los ungüentos y las cremas.-

A continuación, el presente invento se explica con más
250 detalles por medio de algunos ejemplos de realización:

Ejemplo Núm. 1:

Fabricación de los sitosterol- β -D- glucósidos.-

Una mezcla de 41,4 grs. de sitosterol y de 55,2 grs. de carbonato de plata, dispuesta en toluol ó tolueno, es desti

255 lada durante tanto tiempo y bajo agitación hasta que el destilado resulta exento de agua. A continuación de ello, en la mezcla agitada que está en ebullición se introduce, mediante goteo, una solución de 82,2 grs. de la acetobromo-glucosa con 100 mlrs. -
260 del tolueno. El tolueno se sigue destilando de forma continua y de una manera tal que la totalidad del agua, que es formada durante la transformación, es eliminada de forma azotrópica. Durante este tiempo, el recipiente de la reacción es protegido contra la luz. Caso de ser necesario, se mantiene el volúmen de la mezcla de reacción de una forma constante por la adición de tolueno seco. Después de la adición de la solución de la bromo-acetoglucosa se mantiene la ebullición durante tanto tiempo hasta --
265 que el destilado está exento de agua. A continuación de ello se realiza la filtración de la mezcla de reacción para separar la misma, y los residuos son eliminados con un tolueno fresco y --
270 caliente. La materia filtrada y los líquidos del lavado, una -- vez unidos, son luego evaporados ó concentrados bajo una presión más reducida. Los residuos son recristalizados del etanol y de hexano, respectivamente. El rendimiento en sitosterol-glucósido tetracetato es de 22,4 grs., correspondientes al 30%.-

275 Una solución de un gramo de sodio dentro de 100 mlrs. de etanol se añadida, rápidamente y bajo agitación, a una solución de 10 grs. del sitosterol-glucósidos-tetracetato dentro de 500 mlrs. de etanol, a una temperatura de 45°C. La mezcla es --
280 agitada durante una hora, antes de que sean añadidos dos litros de agua, para luego seguir agitando la mezcla durante otra hora más. La precipitación de los glucósidos de sitosterol son separados.

285 rados por filtración para ser levados de una manera neutral con agua, antes de proceder al secado de los mismos durante 12 horas y bajo vacío. El rendimiento es de 6,9 grs., correspondientes al 95%.--

Por la elección de unas apropiadas combinaciones de partida también pueden ser fabricadas, conforme al procedimiento arriba indicado, todas las restantes esterolíneas que se han mencionado.--

290 Ejemplo Núm. 2:

Fabricación de los diosgenina-3- β -D-glucósidos.--

41,4 grs. de la diosgenina y 55,2 grs. de carbonato de plata - han sido introducidos en el tolueno que estaba en ebullición, y la mezcla ha sido destilada bajo agitación durante tanto tiempo hasta que el destilado resultaba exento de agua. A continuación de ello, en la mezcla agitada que estaba en ebullición se ha introducido, mediante goteo, una solución consistente en 82,2 grs. de bromo-acetil-glucosa y en 100 mlrs. del tolueno. La mezcla se sigue destilando de una forma continua con el fin de eliminar el agua que se forma durante la reacción. Durante éste tiempo, el recipiente de la reacción es protegido contra la luz. En el caso de ser necesario, se mantiene el volúmen de la mezcla de reacción de una forma constante por la adición de tolueno seco. Después de la adición de la solución de la aceto-bromo-glucosa, se sigue destilando hasta que el destilado no contenga agua alguna. A continuación de ello, la mezcla de la reacción es enfriada y filtrada. Los residuos son eliminados por medio de un tolueno fresco y caliente. La materia filtrada y los líquidos -

295

300

305

310 de lavado, una vez unidos, son luego evaporados ó concentrados, bajo una presión más reducida, para el secado. Los residuos son recristalizados del etanol ó bien del hexano. El rendimiento en diosgenina-3- β - D-glucósido-tetracetato era de 25,5 grs. ó bien del 34,3% .-

315 Un gramo de sodio ha sido disuelto dentro de 100 mltrs. de etanol absoluto. De ésta solución de 15 mltrs. han sido añadidos, de una forma rápida y bajo agitación, a una solución de 10 grs. de diosgenina-glucósido-tetracetato dentro de 600 mltrs. - de etanol, a una temperatura de 45°C. La mezcla es agitada durante una hora, antes de que sean añadidos dos litros de agua, 320 para luego seguir agitando la mezcla durante otra hora más. El diosgenina-3- β -D-glucósido que se produce es separado por filtración, para ser lavado de una forma neutral con agua, antes - de proceder al secado del mismo durante 12 horas bajo vacío. El rendimiento era de 7 grs. correspondientes al 90%.--

325 De una manera correspondiente también pueden ser fabricados todos los demás espirocetalesteroidoglucósidos que se han mencionado.-

Ejemplo Núm. 3:

Fabricación de los preparados farmacéuticos.-

330 a) Fabricación de los polvos de lactosa y almidón de maíz con un contenido en diosgenina- β -D-glucósidos.-

15 grs. de los diosgenina- β -glucósidos son disueltos dentro de tres litros de una mezcla de cloroformo y de etanol, en la proporción de 3 : 1, la cual está en ebullición. A continuación de 335 ello, la solución es añadida a un kilo de lactosa con un tamaño

de partícula no superior de 0,15 mm. La suspensión que de éste modo se constituye es evaporada, bajo una constante agitación, para el secado. La lactosa seca e impregnada es otra vez desmenuzada al primitivo tamaño de las partículas, para luego ser —
340 mezclada finalmente con 9 kilos de almidón de maíz y con 50 gr. de estearato de magnesio. Esta mezcla sirve especialmente para el envasado en cápsulas.— Cada cápsula puede contener, por — ejemplo, 100 mgrs. de la mezcla, lo que equivale a un contenido de 0,15 mgr. de los diosgenina- β -D-glucósidos, de 10 mgrs. de —
345 la lactosa, de 90 mgrs. del almidón de maíz y de 0,5 mgr. del estearato de magnesio.—

b) Fabricación de los granulados de lactosa con un contenido en los diosgenina - β -D-glucósidos.—

5 grs. de los diosgenina- β -D-glucósidos son disueltos en cinco
350 litros de etanol en ebullición. A continuación, la solución recibe la adición de 3,32 kilos de lactosa con un tamaño de partícula no superior a 0,15 mm. Esta suspensión es concentrada bajo una constante agitación, para proceder al secado de la misma. La lactosa seca e impregnada es desmenuzada al tamaño primitivo —
355 de las partículas, antes de que la misma sea transformada en unos granulados con un preferido tamaño de partícula de aproximadamente 0,7 hasta 1,2 mm. También éste producto de granulación sirve de un modo especial para una ulterior transformación en — cápsulas, en éste caso, una cápsula de, por ejemplo, 100 mgrs.
360 del granulado contiene 0,15 mgrs. de los diosgenina- β -D-glucósidos.—

Los productos mencionados en los puntos a) y b) tam—

bien pueden ser fabricados por el empleo de:

365

1) Glicósidos de los mencionados 3- β -hidroxi-espirocetalesteroides y sobre todo de los β -D-glucósidos de la tigogenina y de la Hecogenina.-

370

2) Glucosa, del ácido ascórbico ó bien de talco como los soportes para los glicósidos ó bien asimismo con el empleo de otros soportes ó vehículos inertes que bajo el punto de vista farmacéutico no constituyen problema.-

3) El contenido en combinaciones activas de glicósidos de cada una de las cápsulas pueda ser regulado a unos valores de 0,01 mgr. en adelante.-

375

4) Las sustancias auxiliares mencionadas en los puntos a) y b) pueden ser variadas en conformidad con los restantes procedimientos de fabricación farmacéutica de tipo usual.-

5) En cualquier fase de los procesos de fabricación mencionados en a) ó en b), se pueden emplear también otras combinaciones farmacológicamente activas.-

380

c) Fabricación de pastillas con un contenido en los diosgenina- β -D-glucósidos.-

385

1,250 gramo de los diosgenina- β -D-glucósidos son disueltos en un litro de cloroformo y son mezclados con 900 grs. de lactosa. La suspensión es secada bajo una presión más reducida y con una agitación constante, a la temperatura de ambiente. A continuación de ello, la mezcla recibe la adición de 2.100 grs. de almidón de patatas, y la misma es mezclada de nuevo, de una forma intensiva. La mezcla impregnada de lactosa y de almidón es mezclada con 2.500 mlrs. de una solución acuosa, compuesta de --

390 250 grs. de gelatina y de 5 grs. de glicerina, para luego ser granulada de una manera ya conocida como tal. Los granulados son secados a la temperatura de ambiente y bajo una presión más reducida. A continuación, el granulado es prensado, de una forma ya conocida, para obtener pastillas ó tabletas con un peso total de 400 mgrs. Por consiguiente, cada pastilla contiene 0,15 mgr. de los diosgenina- β -D-glucósidos; 110,56 mgrs. de lactosa, 257,97 mgrs. del amidón de patatas; 30,31 mgrs. de gelatina y 0,61 mg. de glicerina,-

395 d) Fabricación de grageas con un contenido en los hecogenina- β -D-glucósidos.-
400

Una solución de 450 mgrs. de los hecogenina- β -D-glucósidos, dispuestos en dos litros de cloroformo, es mezclada con 1.850 grs. de lactosa y con 300 grs. de sacarosa. La suspensión es secada a una temperatura de 30°C. y bajo una presión más reducida, para luego ser granulada de una manera ya conocida como tal con la adición de 1,6 litro de una solución acuosa de gelatina que contiene 40 grs. de la gelatina.- El granulado es secado bajo una presión más reducida y a una temperatura de 45°C. A continuación de ello, el granulado es mezclado intensivamente con 10 grs. de esterato de magnesio. La mezcla obtenida de éste modo (de un total de 2.200 grs.) es prensada para obtener aproximadamente 3.000 núcleos que luego son recubiertos por un procedimiento de gragear de tipo usual con una fina capa de grageado que puede ser, en su caso, también provista de colorantes. Cada una de las grageas comprende, por lo tanto, 0,15 mgr. de los hecogenina- β -D-glucósidos; 616,67 mgrs. de lactosa; 100,00 mgrs. -

de la sacarosa; 13,33 mgrs. de gelatina y 3,33 mgrs. del estearato de magnesio.-

420 h) Fabricación de un unguento con un contenido en los hecogenina- β -D-glucósidos.-

425 Un gramo de los hecogenina- β -D-glucósidos son mezclados con 90 gra. del alcohol cotilestearílico que está en emulsión. Después de la adición de 105 gra. de una parafina consistente y de 105 gra. de vaselina blanca, se realiza la fusión en el baño de agua a 60°C. La sustancia en fusión es mezclada con 699 gra. de agua que es aproximadamente de la misma temperatura, adición ésta que se realiza poco a poco. La mezcla es agitada - hasta su enfriamiento, y la misma da como resultado un unguento con un contenido de 0,1% de glucósidos.-

430 f) Fabricación de una crema con un contenido en los tigogenina- β -D-glucósidos.-

435 Un gramo de los tigogenina- β -D-glucósidos es introducido en 500 gra. de alcohol de lanolina, y todo esto se calienta en un baño de agua a aproximadamente 50°C. A continuación de ello, la mezcla recibe la adición de 499 gra. de agua de aproximadamente la misma temperatura; adición ésta que se realiza poco a poco. La crema es agitada hasta su enfriamiento, en éste caso, las partes de agua evaporadas son reemplazadas. La crema tiene un contenido de glucósido de 0,1%.-

440 De la misma manera como descrito en éste ejemplo se - pueden transformar los esterolglucósidos, que según el presente invento se han de emplear, en unas especialidades farmacéuticas.

Ejemplo Núm. 4:

Fabricación de unas soluciones que farmacológicamente son inofensivas.-

445 a) Solución con un contenido en los soyasterol- β -D-glucósidos de tipo semi-sintético.-

A una solución de 600 mgrs. de los soyasterol- β -D-glucósidos de tipo semi-sintético dispuestos en 6 litros de --
etanol absoluto, la cual se encuentra en ebullición, se añade
450 una solución de 10 grs. de la polivinilpirrolidona, dispuestos en 4 litros de agua destilada con una temperatura de 65°C. La solución enfriada, que es del 60% de etanol, es envasada en botellas de 250 mltrs. Los pacientes reciben instrucciones de tomar de ésta mezcla tres veces al día media cucharadita, correspondiente a 2,5 mltrs.-

455 El total de la solución dá para 40 botellas de 250 mltrs. cada una, las que comprenden, a su vez, aproximadamente 100 dosis de 2,5 mltrs. cada una, por lo que cada una de las mismas sirve para un tratamiento de aproximadamente 33 días. --
460 Cada cucharadita con un contenido de 2,5 mltrs. tiene un contenido en esterolinas de 0,15 mgrs; en polivinilpirrolidona de 2,5 mgrs. y en etanol de 1,5 mltr.

Debe tenerse en cuenta que no han de ser sobrepasadas las concentraciones de 0,075 mgr. de esterolinas y de 1 mgr. de la polivinilo-pirrolidona por cada 100 mltrs. del etanol de 60%
465 con agua, para el caso de que sean requeridas unas soluciones claras, es decir, que aproximadamente 0,1875 mgr. de esterolinas representan la dosis máxima por cada 2,5 mltrs. del etanol con agua al 60% para una solución clara.-

470

De acuerdo con el procedimiento aquí descrito también pueden ser fabricadas las soluciones de otros esterol-monoglucósidos ó bien de esterol-monoglucósidos; éstas combinaciones — tienen, sin embargo, todas unas solubilidades más reducidas, de modo que éstas soluciones no deben ser expuestas de acuerdo — con el método aquí descrito a unas temperaturas excesivamente bajas para impedir que las mismas se vuelvan turbias.—

475

b) Soluciones con un contenido en los sitosterol- β -D-maltósidos de tipo semi-sintético.—

480

800 mgrs. de los sitosterol- β -D-maltósidos son disueltos, en — reducido reflujo, dentro de una mezcla de 3 litros de etanol — con 7 litros de agua. La solución acuosa de etanol al 30% la que está enfriada, se envasada seguidamente en botellas de 250 mlts. cada una. Los pacientes recibirán instrucciones de tomar de ésta solución tres veces al día 2,5 mlrs. (según el respectivo tamaño de la cuchara de té, ó una medida ó bien una cuchara redonda entera).—

485

490

La totalidad de la solución da para 40 botellas de — 250 mlrs. cada una, de las que una botella contiene 100 dosificaciones de 2,5 mlrs., por lo que la cantidad total es suficiente para un tratamiento de aproximadamente 33 días. Los 2,5 mlrs. de la solución comprenden 0,2 mgr. de esterolinas y 0,75 mltr. de etanol.—

495

De acuerdo con el procedimiento aquí descrito también es posible fabricar las soluciones de otros esteroldisacáridos. La solubilidad al agua de los β -D-maltósidos, de los β -D-lactósidos y de los β -D-celobiosidos del sitosterol es de 0,38 mgrs.

de 0,21 mgr. y de 0,75 mgr., respectivamente, por 1 ml. de agua a una temperatura de 24°C.- Estas solubilidades están por encima de las dosis individuales de las combinaciones, las que se emplean con preferencia.-

La dosis individual que con preferencia se emplea para los esteroidisacáridos es de 0,2 mgr., es decir, de 0,6 mgr. por cada día.-

Se quisiera indicar aquí que en conjunto con los esteroidisacáridos también pueden ser incluidas en las soluciones otras combinaciones de un efecto farmacológico. Como medida existe la posibilidad de que el contenido en alcohol de estas soluciones de esterolinas pueda ser variado; en el caso necesario también pueden ser empleados otros disolventes que farmacológicamente no ofrecen ningún peligro. Es asimismo posible emplear como disolvente único el agua.-

Tal como ha sido descrito en este ejemplo, también pueden ser transformados los espirocetalesteroidoglicósidos en unas soluciones que farmacológicamente no constituyen ningún peligro.-

Ejemplo Núm 5:

Comprobación farmacológica de las esterolinas.-

Control de la toxicidad de las esterolinas y de los espirocetalesteroidoglicósidos.-

Durante la comprobación de la toxicidad aguda en el caso de las ratas, ratones, conejos, perros, etc., etc., no se han podido detectar ningún tipo de efecto tóxico después de la toma oral de; por ejemplo, los sitosterol- β -D-glucósidos, tampoco

525 co en el caso de las dosis de 1 hasta 2 grs. por kilo del peso del cuerpo animal.-

Tampoco con una administración por un mayor plazo de tiempo y con unas dosis diarias de 100 hasta 200 mgrs. por kilo del cuerpo animal no se han podido observar en ésta clases de animales ningún fenómeno tóxico ni tampoco ningún fenómeno de gota ó similar, por lo que la compatibilidad puede ser considerada como buena.-

Ejemplo Núm 6:

530 Demostración de la eficacia como inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas.-

La eficacia de las combinaciones como inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas había sido demostrada según el procedimiento de A.L. Willis. Unas condiciones correspondientes para el ensayo se han descrito, a título de ejemplo, en el artículo "Procedimientos de un Laboratorio mantenido durante el 8º Congreso de Reumatología Europea en Helsinki 1.975). Proceedings of a Workshop Held during the VIIIth European Rheumatology Congress, Helsinki 1.975".-

540 Las cubetas siliconizadas del agregómetro son empleadas a una temperatura de 37º C. como el recipiente de incubación, por el hecho de que se prepara rápidamente una solución de araquidonato con un sistema enzimático de la síntesis de las prostaglandinas en la mayoría de los casos de una vejiga de ovejuna la cual es añadida y es agitada. A ésta solución se añade luego, dentro de la cubeta, un plasma sanguíneo rico en plaquetas, 545 el cual ha sido tratado con anticoagulantes y que también ha si

do calentado a 37°C. Las transmisiones de luz a través de la cu
beta se anotan inmediatamente después de la adición. En la prue
ba de control se presenta después de un tiempo de incubación de
45 segundos una clara punta ó protuberancia en la agregación de
550 las plaquitas, la que indica la formación de las prostaglandinas
PGE₂ y PGF₂∞ así como la agregación de las plaquitas la que por
ello es condicionada.-

En las probetas de ensayo con una adición del 0,00001
% de los esterolglucósidos ó bien de los espirocetalesteroidogli
555 cósidos no se produjo la agregación de las plaquitas de sangre.
Esto refleja claramente que la formación de las prostaglandinas
había sido inhibida por medio de las combinaciones de endoperoxi
do procedentes del araquidonato.-

Ejemplo Núm. 7:

560 Según los conocimientos más recientes, las prostaglan
dinas PGE₂ y PGF₂∞, al igual que las fases previa del endope-
róxido de éstas combinaciones, desempeñan un papel importante -
en la generación de la artritis reumatoide. Por lo tanto, por -
medio de unos ensayos farmacológicos se había comprobado la efi
565 cacia de las combinaciones, que conforme a la presente invención
se han de emplear, como inhibidor de la síntesis de las prosta-
glandinas.-

En una comparación de la artritis según un mal rojo -
(erisipela) experimental de, de por ejemplo, una rata con la -
570 artritis reumática del hombre, se puede apreciar una amplia coin-
cidencia de las individuales modificaciones morfológicas. Las -
investigaciones se realizan de acuerdo con las indicaciones de.

Schulz et al. en la Revista "Beitr.Path. 154, 1-26, 27-31 (1975).
La artritis provocada en las ratas por el mal rojo (ó erisipela)
575 puede ser reproducida, con una seguridad de casi el 100%, por -
la aplicación de una sola inyección. En el caso de la artritis
del mal rojo se encuentran siempre más de 6 articulaciones modi-
ficadas, y concretamente las articulaciones de los miembros - -
grandes y pequeños en la misma envergadura ó gravedad. En el --
580 mal rojo experimental, todos los animales acusan, todavía des-
pués de tres meses, unos procesos de elevada proliferación.-

Para realizar el control de las sustancias se escogen
de la fase de manifestación los siguientes parámetros para dar
un dictámen sobre la eficacia de los preparados:

585 Volúmen de las manos:

La artritis de la rata ya está caracterizada clínicamente para
los animales con un peso de 150 gre. a partir del tercer día y
con un peso de aproximadamente 200 gre. a partir del quinto día,
por un edema periarticular de un elevado grado.-

Riñón (segregación de albúmina)

590 Unas nefrosis a causa de microtrombos se pueden presentar, en -
aproximadamente el 30 - 40% de los animales, el séptimo hasta -
el octavo día.-

Ojos Inflammaciones (turbidez) de la córnea aproximadamente el -
octavo día.-

595 Organos genitales exteriores, punta del rabo

Necrosis a causa de trombos, a partir del sexto hasta el octavo
día.-

Aperta Entre los días sexto y decimoprimero se producen en la -

600 rata unos trombos ricos en fibrinas sobre la íntima de la aorta. La máxima extensión de la superficie se consigue aproximadamente en el octavo día.-

605 Para los ensayos se han utilizado los machos de la rata de la especie de Wistar, con unos pesos entre 150 y 180 grs. Los animales fueron guardados en unas jaulas individuales y los mismos recibieron un alimento normalizado para ratas (Saniff R) así como el agua ad libitum. (= según deseo).-

La temperatura de ambiente era constante de 22°C., y la humedad relativa estaba entre el 50 y el 60%. La duración diaria de la iluminación era de 12 horas.-

610 Antes de la iniciación del ensayo, los animales disfrutaron de un periodo de aclimatización de 10 días.-

La infección se realizó con el tronco ó control del mal rojo, T 28. La dosificación era de 2 mltrs. de forma subcutánea (aproximadamente 100 hasta 200 millones de gérmenes). -

615 Las combinaciones químicas que en éste caso tenían que ser comprobadas, han sido suspendidas en una disolución de sal común de tipo fisiológico y estéril, y las mismas han sido aplicadas con una dosificación de 5 mgrs. por kilo de peso. El tratamiento se extendió desde el día de la infección hasta el término -
620 de los ensayos ó bien hasta la muerte de los animales, cinco veces por semana.-

En la valoración de los trombos característicos de la aorta se detectaron los valores siguientes:

Grupo de control: Número de puntos 2,80
625 Sitosterinaglucoídos: 2,00

Hecogeninaglucoídos: 1,38

Diosgeninaglucoídos: 1,33

630 Describa suficientemente la naturaleza y alcance de -
la presente invención se hace constar que en la misma, podrán --
ser variables los materiales y dimensiones y en general aque--
llos otros detalles accesorios o secundarios que no alteren, --
cambien, ó modifiquen la esencialidad propuesta.-

635 Los términos en que queda redactada ésta memoria son
ciertos y fiel reflejo del objeto descrito, debiéndose interpre-
tar en un sentido más amplio y nunca en forma limitativa.-

REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para la preparación de esterolinas inhibidoras de la síntesis de las prostaglandinas; caracterizado porque una mezcla de sitoesterol y carbonato de plata en toluol o tolueno es destilada bajo agitación tanto tiempo hasta que el destilado resulte exento de agua, introduciéndose a continuación en la mezcla agitada y en ebullición, gota a gota una solución de acetobromoglucosa en toluol, siguiendo destilándose el toluol de tal manera que la totalidad del agua, formada durante la reacción, es eliminada de forma azeotrópica, que, una vez añadida la solución de bromoacetoglucosa, se mantiene en ebullición durante tanto tiempo, hasta que el destilado esté exento de agua, filtrándose a continuación la mezcla de reacción para su separación, siendo eliminados los residuos con toluol fresco y caliente, concentrándose el filtrado, unido con el líquido del lavado, a presión reducida, siendo recristalizado el residuo de etanol o hexano, añadiéndose a la solución de sitoesterol-glucósidoacetato así obtenido en etanol, rápidamente y agitando, una solución de sodio en etanol, a una temperatura de 45°, agitándose la mezcla durante una hora, antes de añadir la cantidad correspondiente de agua, agitándose la mezcla una hora más, siendo precipitados los glucósidos de sitoesterol que son separados por filtración y lavado con agua.-

2^a.- Procedimiento; según reivindicación 1^a, caracterizado porque diazogenina y carbonato de plata son introducidos en toluol en ebullición, siendo destinada la mezcla, bajo agitación, tanto tiempo hasta que el destilado resulte exento de agua, introdu-

ciéndose en la mezcla, agitada y en ebullición, gota a gota una
solución de bromo-acetil-glucosa en toluol, siguiendo destilán-
dose continuamente para eliminar el agua que se forma durante la
30 reacción, que, una vez añadida una solución de aceto-bromo-glucosa, se sigue destilando, hasta que el destilado resulte libre
de agua, enfriándose y filtrándose a continuación la mezcla de
reacción, siendo separado el residuo mediante lavado con toluol
35 fresco y caliente, y concentrándose los filtrados y los líquidos
de lavado a presión reducida, - siendo recristalizado el residuo
de etanol o hexano, añadiéndose a continuación a la solución de
diosgenina 3- β -D glucósido-tetracetato en etanol a 45°C, rápi-
damente y bajo agitación, sodio disuelto en etanol absoluto, sien-
do agitada la mezcla durante una hora antes de añadir la cantidad
40 correspondiente de agua, agitándose nuevamente la mezcla duran-
te una hora, siendo separado el diosgenina- β -D-glucósido por fil-
tración y lavado neutral con agua, antes de ser secado al vacío.-
3º.- Procedimiento; según reivindicaciones 1ª y 2ª caracteriza-
do porque, para la preparación en polvo para su introducción en
45 cápsulas, se disuelve diosgenina - β -D-glucósido en una mezcla
en ebullición de cloroformo y etanol en proporción de 3 : 1, aña-
diéndose la solución a una lactosa con un tamaño de grano de no
más de 0,15 mm y evaporándose la suspensión así obtenida bajo -
50 agitación constante para el secado, siendo desmenuzada nuevamen-
te la lactosa seca e impregnada hasta el tamaño de grano primiti-
vo y mezclada finalmente con almidón de maíz y estearato de mag-
nesio.-

4º.- Procedimiento; según reivindicaciones 1ª y 2ª, caracteriza

do porque para la preparación en granulados de lactosa con diosgenina- β -D-glucósido el último es disuelto en etanol en ebullición, añadiéndose ésta solución en proporción correspondiente a la lactosa de un tamaño de grano de no más de 0,15 mm, siendo concentrada la suspensión, agitándola continuamente, hasta que la misma quede seca, desmenuzándose la lactosa seca e impregandose hasta el tamaño de grano primitivo.-

35 5ª.- Procedimiento; según las reivindicaciones 3ª y 4ª caracterizados porque se emplean para la preparación de las sustancias antes mencionadas además glicósidos de 3- β -hidróxiesteroideos y en particular de los β -D-glucósidos de tigogenina y hecogenina, ó bien glucosa, ácido ascórbico o talco, como portadores de los glicósidos.-

40 6ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROLINAS INHIBIDORAS DE LA SINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS".-

Consta la presentes reivindicaciones de cuatro hojas numeradas y mecanografiadas por una sola cara.-

Madrid, 28 DIC. 1978

M. V. DE LA TORRE
P. P.



José Pérez Collado