



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			40224		
			5-7-79		

PATENTE DE INVENCION

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		28833/78			
			5 de julio de 1978		
					INGLATERRA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J 9/00; A61K 31/575		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN SEMIESTER DE UN ESTERIL GLICOSIDO FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE.

71	SOLICITANTE (S)
	ROECAR HOLDINGS (NETHERLANDS ANTILLES) N.V.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Rokin 84, Amsterdam - C., Holanda.

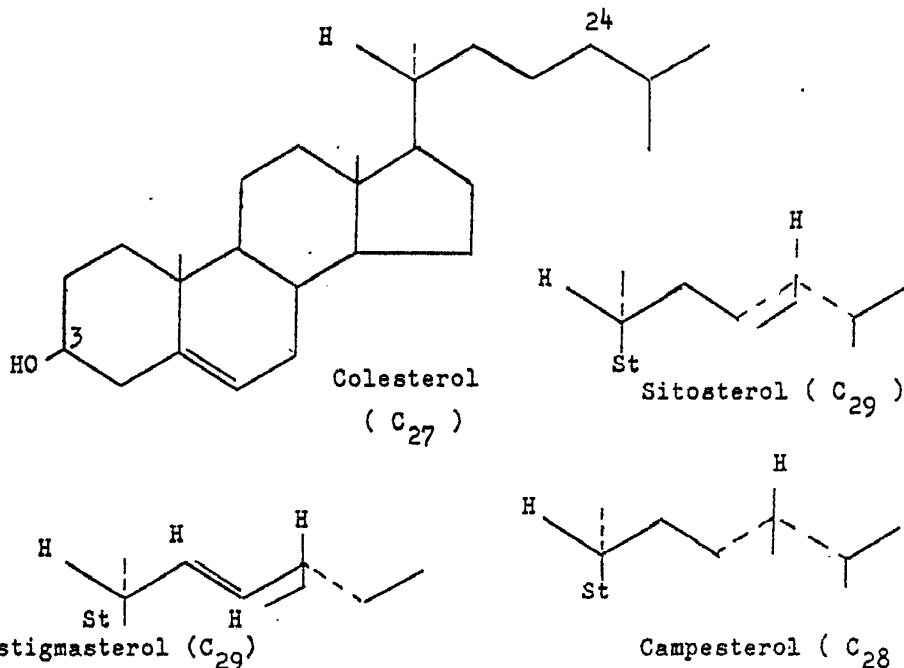
72	INVENTOR (ES)
	Karl Heinrich Pegel. Colin Barney Rogers.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

Esta invención se relaciona con semiésteres derivados de ácidos dicarboxílicos de esteril-glicósidos y con las sales de estos compuestos, referente a (1) su síntesis, (2) su incorporación en productos farmacéuticos y alimenticios y (3) el empleo de estos compuestos y productos. Las propiedades medicinalmente útiles de los esteril-glicósidos (esterolinas) y sus ésteres (acil esterolinas), así como su incorporación en productos farmacéuticos, ya han sido descritas (1-10 y 47-52). Se supone y en algunos casos se sabe que los glicósidos naturales y ésteres glicosídicos de esteroides, son de importancia biológica en las plantas (11-13, 47 y 48), microorganismos (14-16), animales (1-10 y 47-52) y posiblemente también en insectos (17). Los esteril-glicósidos y sus ésteres parecen ser "sustancias de tipo vitaminas" esenciales para mamíferos y otros animales que no pueden sintetizar estos compuestos por si mismos, sino obtenerlos a través de su dieta principalmente de origen vegetal. El empleo de esteril-glicósidos, especialmente glucósidos, y sus ésteres en productos medicinales y alimenticios, ha sido descrito ya en patentes (1-4 y 50-52) y en la literatura científica y médica han aparecido ya informes sobre este tópico (5-10, 18, 19), aunque al parecer no ha sido generalmente reconocido la naturaleza esencial e importante de las esterolinas (por ejemplo, 9). Probablemente, las esterolinas están implicadas en el control del crecimiento celular y senescencia en las plantas, habiendo encontrado aplicación en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades geriátricas y de la civilización, tales como hipertrofia de la próstata, manifestaciones reumáticas e hiperlipidémicas (1,3) y han sido utilizados como diuréticos (5), en el tratamiento de hiperglicemia (8, 10), como agentes antiinflamatorios (1, 3 y 49) y como agente hemostáticos (52), etc. Los esteroides principales de los esteril-glicósidos descritos en esta Memoria y en las ocho invenciones citadas (1-4 y 49-52) se presentan y son de absoluta necesidad en la mayoría de los organismos vivos (13, 20). Los esteroides son compuestos

C_{27} , C_{28} y C_{29} derivados de los precursores triterpénicos C_{30} lanosterol y ciclo-artenol a través de la pérdida de tres grupos metilo del esqueleto para dar colesterilo (C_{27}) que es el esterol final encontrado en los animales de sangre caliente y los diversos citosteroles en las plantas (1, 21) que normalmente llevan 1 ó 2 átomos de carbono extras en C-24. Los citosteroles C_{28} y C_{29} derivados de cicloartenol se presentan solamente en plantas y en el caso de encontrarse en animales de sangre caliente, los mismos se derivan de alimentos vegetales (22, 25). Los miembros típicos y comunes de este grupo de citosteroles son sitosterol (el esterol vegetal más común y abundante conocido principalmente como β -sitosterol, vease 12, 21, 22), estigmasterol, campesterol, α -espinasterol y también colesterol (15, 26); sin embargo, han sido aislados, identificados y descritos (21) aproximadamente 100 sitosteroles diferentes.



La mitad β -3-azúcar de los esteril-glicósidos (esterolinas) descritos en esta invención, consiste normalmente y preferentemente de solo una unidad monosacárido, siendo la más común glucosa (12, 27 y 48), aunque en las esterolinas de origen natural han sido indicadas o registradas manosa (11, 28), galactosa (27, 29, 30), arabinosa (31, 32), xilo

sa (33), fructosa (34) y ácido glucurónico (35) y otras (53). El enlace glicósido a la posición 3 del estero^l es en la mayoría de los casos un β -glicósido. Las posibilidades de síntesis vienen solamente limitadas por el número de monosacáridos disponibles. Los informes de unidades di-
5 sacáridas son raros en cuanto a las esterolinas naturales (36, 37) o sintéticas (38, 39) y en lo que se sepa no se ha incorporado o encontrado por otros unidades trisacárido u oligosacáridos superiores en las estero-
linas naturales (pero vease 27) o sintéticas. Se ha encontrado que las esterolinas con unidades di- (2) y trisacáridos muestran propiedades far-
10 macológicas similares al sitosteril β -D-glucósido. Sin embargo, se sabe que aunque se consigue una mayor solubilidad en agua o al menos una hidrofili-
dad al aumentar la mitad azucar de un monosacárido a di-, tri-, tetra- etc., oligosacáridos (39-41), existe evidencia de que la actividad
biológica de los oligosacáridos estero^{id}ales parece disminuir a medida
15 que aumentan las unidades monómeras de la mitad carbohidrato (42, pero vease también 41).

Los esteril-monoglicósidos comunes son prácticamente insolubles en agua (4, 19, 38, Tabla), pero se ha encontrado un aumento en la solubilidad en agua de las esterolinas para los disacáridos (38 y vease
20 también 39) y los trisacáridos como se muestra en la Tabla. La insolubilidad en agua de las esterolinas de monosacáridos se debe probablemente a las fuertes fuerzas intermoleculares en sus agregados cristalinos y amorfos, pero estas fuerzas cohexivas pueden ser evitadas preparando dis-
persiones monomoleculares de los esteril-glicósidos con o en otras sus-
25 tancias, aumentando con ello el efecto biológico o farmacológico de dichos productos de esterolina (2, 43). La esterificación de esterolinas con ácidos monocarboxílicos reduce su solubilidad en agua haciéndolos in-
cluso más lipófilos. En las plantas, los 6-O-acil esteril β -D-glucósidos de ácidos grasos son ubicuos (12 y 48) habiendo sido reivindicada
30 la importancia biológica y farmacológica para estas esterolinas naturales

mono- y sintéticas per-aciladas (1, 3, 4, 48, 49 y 52).

En consecuencia, es principalmente para proporcionar solubilidad en agua a los nonosacáridos de esterilo por lo que se preparan los compuestos de esta invención, los derivados de semiésteres de ácidos dicarboxílicos y sus sales. No se ha observado ningún efecto secundario en la administración oral a niveles de dosificación normales o elevados, pero tras la administración parenteral se han observado efectos tóxicos y otros efectos secundarios. En la Tabla, se comparan las solubilidades en agua aproximadas de diversas esterolinas con las solubilidades de los correspondientes semisuccinatos de esterolina y sus sales sódicas así como las solubilidades de los semiésteres de esterolinas y sus sales de otros ácidos dicarboxílicos seleccionados.

La base de esta invención está formada por el aumento de la solubilidad en agua de los semiésteres de esterolinas de ácidos dicarboxílicos y sus sales, en combinación con el mayor efecto biológico inesperado de estos derivados. Si se considera el sitosteril β -D-glucósido, sus cuatro grupos hidroxilo pueden dar lugar a diversos productos de esterificación diferentes, especialmente mono-, di-, tri- y tetra-ésteres. Entre estos existen cuatro monoésteres posibles diferentes, cuatro triésteres, pero solamente un tetraester en el caso de que solo se emplee un ácido dicarboxílico (o ácido monocarboxílico). Igualmente, y cuando se apunta a la formación del diéster de esterolina, no solamente se forman durante la síntesis los diversos isómeros de diésteres, sino que en adición se producirán algunos mono- tri- y tetraésteres, siendo solamente posible obtener un diéster de esterolina específico en el caso de que se observen precauciones especiales que implican métodos de reacción complicados y con frecuencia difíciles. Por consiguiente, y en la mayoría de los casos, los productos de esta invención son mezclas de isómeros y congéneres de reacción que promedian un medio ideal.

La aplicación de los compuestos de esta invención en la téc-

5 nicas médicas, veterinarias y en la industria alimenticia, es la misma que la descrita para las esterolinas anteriormente y sitosteril β -D-glicósidos y otros glicósidos de esterilo relacionados (1, 3 y 52). Sin embargo, mientras los esteril-glicósidos han de ser dispersados monomolecularmente con el fin de conseguir el máximo efecto del producto o droga administrado, los compuestos de esta invención no requieren este elevado grado de separación. No obstante, para fines prácticos los semiésteres de esterolinas de ácidos dicarboxílicos o sus sales han sido mezclados con aditivos tales como vehículos, diluyentes, dispersantes, farmacéuticamente aceptables, y similares y, en caso necesario pueden incorporarse o añadirse otros agentes farmacéuticamente activos en la producción del producto final. Alternativamente, los productos de la invención pueden añadirse o mezclarse con alimentos para consumo humano y animal. Idealmente, estos semiésteres de esterolinas de ácidos dicarboxílicos o sus sales deberán incorporarse en productos farmacéuticos o alimenticios secos, sólidos, pero puede también utilizarse aceites u otros preparados disolventes no acuosos. Es aconsejable evitar la incorporación de estos productos en mezclas que contengan agua puesto que esto se traducirá en una lenta descomposición hidrolítica del enlace éster generando con ello la esterolina insoluble libre. Sin embargo, deberá recordarse que en dicho caso la esterolina libre resultante existirá probablemente en una forma monomolecularmente dispersada en la cual es fácilmente disponible para la asimilación.

10
15
20
25
30 La dosis diaria preferida de los compuestos de esta invención depende de la finalidad para la cual se emplean, administran o aplican y también de la vía elegida para su administración, oral, parenteral o local. Algunos de los compuestos que producen hemólisis de eritrocitos in vitro y pueden exhibir acciones dermo-necróticas cuando se administran parenteralmente (por ejemplo, subcutáneamente). Pueden ser tóxicos cuando se administran en grandes cantidades, y, portanto, se prefiere la vía oral.

En el caso de disemisuccinatos de monoglucósidos de sitosterilo o colesterilo, no han sido observados efectos tóxicos durante los estudios de la toxicidad aguda en ratas y primates después de la administración oral de grandes cantidades, incluso superiores a 1.000-2.000 mg/kg.

5 Las dosis de 100-200 mg/kg de peso corporal, administradas diariamente durante largos periodos de tiempo, son bien toleradas por estas especies.

En los estudios piloto en humanos, las dosis de 200 mg por día han resultado ser bien toleradas sin reacciones adversas observables. En el

10 caso de usarse para fines profilácticos por individuos sanos, resulta adecuada una dosis diaria de 0,01-0,1 mg, aunque esta puede elevarse a 0,2-1 mg para personas de edad. En función de la seguridad de la enfer-

medad degenerativa, pueden emplearse dosis diarias de 0,3-44 mg para el tratamiento inicial hasta que, tras la mejora del estado particular, es

aconsejable una dosis de mantenimiento de 0,03-0,6 mg por día. Se necesitan menores dosis diarias cuando estos compuestos se administran paren-

15 teralmente (por ejemplo, por vía intravenosa). Deberá observarse que con respecto a los animales, resulta difícil predecir una dosis preferida

puesto que como se sabe existen notables diferencias entre las especies al incluso varias razas o zetas de animales en su capacidad para utili-

20 zar o reaccionar a los glicósidos estercidales (44-46).

En consecuencia, los compuestos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de diversas enfermedades, vease ejemplo 5.

EJEMPLO 1

25 Preparación standard de los semiésteres de ácidos dicarboxílicos de esterolinas, ilustrada por la síntesis de disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido.

30 Se refluje durante 30 minutos una solución de 8,6 gr (0,086 moles) de anhídrido succínico y 24,7 gr (0,043 moles) de sitosteril β -D-glucósido anhidro en 90 ml de piridina anhidra y a continuación se deja reposar durante 20 horas antes de verse en 104 ml de ácido clorhí-

drico concentrado fuertemente agitado, a la temperatura del hielo. La mezcla se deja reposar durante dos horas antes de filtrar por gravedad el semiéster precipitado. El sólido recogido, lavado con agua helada hasta que los lavados son neutros, se seca en un horno de vacío y una pequeña muestra del mismo se seca hasta peso constante para llevar a cabo un análisis de C y H. El disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido (31,5 gr, rendimiento 94%) así obtenido tenía las siguientes características: p.f. 246°C (reblandecimiento gradual con ligera descomposición, es decir ennegrecimiento, alcanzándose una fusión clara a la temperatura indicada), (Encontrado: C, 65,2; H, 9,2 . $C_{43}H_{68}O_{12}$ requiere C, 66,5; H, 8,8%; masa mol. 776); solubilidad en g por l de agua a 25°C: 5×10^2 g forma un gel blanco, convirtiéndose gradualmente en coloidal tras dilución a $1,25 \times 10$ g.

Nota 1 - La Tabla aquí adjunta registra el p.f., fórmula y masa molecular, valores C y H microanalíticos así como las proporciones de reactivos empleadas para algunos de los compuestos o productos preparados, junto con los datos para algunas de sus sales y esterolinas principales. En adición, la Tabla ofrece las solubilidades de algunos de los compuestos indicados.

Nota 2 - Los (a) esteroides, (b) azúcares y (c) ácidos dibásicos empleados para preparar algunos de los compuestos descritos en esta Memoria, son los siguientes:

(a) sitosterol, estigmasterol, colesterol, colestanol, ergosterol, lanosterol y 22, 23-dihidrolanosterol;

(b) glucosa, galactosa, maltosa, lactosa, celobiosa y 6-glucosil- β -D-maltosido;

(c) ácido succínico, ácido glutárico, ácido maleico, ácido ciclohexano-1,2-dicarboxílico y ácido ftálico.

Estos compuestos sirven como ejemplos dentro de su grupo sin limitar con ello el alcance de las reivindicaciones. Se incluyen todos

los esteroides, carbohidratos y ácidos dibásicos tal y como se describen en esta invención, y que pueden ser incorporados en los compuestos y productos de esta invención, a condición de que sean farmacéuticamente aceptables.

5 Nota 3 - Con respecto a las esteroides de monosacáridos y los semisuccinatos fáciles y económicamente preparados, los disemisuccinatos y sus sales son los compuestos y productos preferidos de esta invención. Si bien los monosuccinatos y sus sales sódicas son todavía relativamente insolubles en agua, la correspondiente solubilidad o hidrofili-

10 cidad del disemisuccinato es aproximadamente 25 veces mayor. Igualmente, en ensayos con animales se observaron menos efectos adversos junto con una menor toxicidad a los tejidos tras la administración intraperitoneal de la sal sódica de disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido que cuando se administraron las sales sódicas de tri- y tetra-semisuccinatos más

15 solubles. Por otra parte, los succinatos se prefieren a todos los otros ésteres indicados ya que el ácido succínico pertenece al grupo de compuestos del ciclo de ácido cítrico de Krebs.

 Nota 4 - El método descrito para la preparación de disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido puede modificarse fácilmente alterando las proporciones molares de reactivos con el fin de preparar los

20 mono-, tri- y tetra-succinatos. Similarmente, pueden prepararse los semiésteres de otros ésteres dibásicos. Puede ser necesario llevar a cabo ajustes:

 (a) puede que los volúmenes de disolvente tengan que ser alterados e incluso puede cambiarse el disolvente utilizando piperidina,

25 dimetilformamida, etc.;

 (b) puede que las condiciones de reacción tengan que ser alteradas al requerirse condiciones de reflujo y así sucesivamente.

 Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden

30 prepararse por métodos químicos distintos a los descritos en esta inven-

ción y en sus ejemplos, los cuales han de ser considerados como ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 2

Preparación standard de las sales de semiésteres de esterolinas de ácidos dicarboxílicos, ilustrada por la preparación de la sal disódica de disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido.

El disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido húmedo, lavado de ácido clorhídrico, como se ha descrito en el ejemplo 1, se transfiere cuantitativamente a una solución de bicarbonato sódico (200 ml de agua, 7,2 gr ó 0,086 moles de bicarbonato sódico). Esta mezcla, enfriada a 0°C, se vierte lentamente con vigorosa agitación en 2.000 ml de acetona enfriada con hielo y el precipitado blanco de la sal se deja sedimentar durante 18 horas en una caja de hielo antes de que se filtre por succión. La sal húmeda se agita completamente en 200 ml de acetona enfriada con hielo, se filtra por succión la lechada y la torta de filtración se lava con éter frío antes de que el producto se seque en un horno de vacío a 40°C durante 48 horas, seguido por calentamiento 2 x 1 minuto en un microhorno. La sal disódica granulada blanca de disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido, molturada a un polvo blanco, tenía las siguientes características: p.f. 320°C (lento reblandecimiento con descomposición, ennegrecimiento, alcanzándose una fusión clara a la temperatura dada), (Encontrado C, 62,2; H, 8,0 . $C_{43}H_{66}O_{12}Na_2$ requiere C, 62,9; H, 8,0%; masa mol. (820); solubilidad en gr por litro de agua a 25°C: 5×10^2 g forma un jarabe que se diluye tras dilución a 2 x 10 g a una solución casi clara.

Nota 1 - vease Nota 1 en el Ejemplo 1.

Nota 2 - vease Nota 2 en el Ejemplo 1.

Nota 3 - vease Nota 3 en el Ejemplo 1.

Nota 4 - la preparación de las sales sódicas y sales ácidas sódicas de otros ésteres de semisuccinatos de esterolinas o ésteres de

ácidos semidicarboxílicos, sigue procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, excepto que han de efectuarse ajustes en las proporciones de los reactivos, volúmenes de disolvente, etc. Alternativamente, las sales de los compuestos o productos de esta invención puede prepararse por otros métodos químicos evidentes para los expertos.

Nota 5 - Pueden introducirse cationes distintos al sodio para producir, por ejemplo, las sales de potasio, amonio, magnesio, calcio, etc., incluyendo sales de aminas, a condición de que el cation sea biológica o farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLO 3

Preparación de productos farmacéuticos a base de los compuestos de la invención.

(a) Se disuelven 2,1 mg de la sal disódica de disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido en 500 ml de agua caliente (aproximadamente 60°C) para dar un sol coloidal que se agita en una lechada de 1.000 gr de talco en 1 litro de agua a temperatura ambiente. La mezcla se seca bajo presión reducida a 60°C con agitación y el producto seco se vuelve a pulverizar antes de introducirse en cápsulas portando cada una aproximadamente 100mg y, por tanto, 0,21 mg de la sal disódica de disemisuccinato de sitosteril-glucósido (Na_2SGDS).

(b) Se mezclan (en un almirez o mortero o cualquier otro medio mecánico) 21 gr de la sal disódica de disemisuccinato de sitosteril β -D-glucósido, 100 mg de saffron y 5 gr de glucosa anhidra, hasta que se obtiene un producto de color uniforme. Este proceso se repite cinco veces doblando aproximadamente la cantidad añadida de glucosa (5, 10, 35, 100, 300 gr) proporcionando un total de 450 gr de producto primario el cual se mezcla entonces completamente con 9,55 kg de glucosa anhidra. Esta mezcla final se introduce en cápsulas portando cada una aproximadamente 100 mg y, por tanto, 0,21 mg de la sal disódica de disemisuccinato de sitosteril glucósido (Na_2SGDS).

Nota 1. Los productos descritos en (a) y (b) anteriores son de utilidad en el tratamiento de la hipertrofia benigna de la próstata cuando el paciente es administrado con una dosis unitaria conteniendo 0,21 mg de Na₂SGDS tres veces al día.

5 Nota 2. La cantidad de Na₂SGDS por unidad de dosificación puede alterarse en función de su uso proyectado, el cual puede ser para fines terapéuticos, de mantenimiento o profilácticos.

10 Nota 3. Cualquiera de los compuestos de la invención se puede incorporar en el producto final y el material vehículo o diluyente puede ser cualquier sustancia farmacéuticamente aceptable o una mezcla de dos o más de tales sustancias. En adición, el producto final puede incorporar otros compuestos farmacéuticamente activos tales como ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico, paracetamol y similares, que tienen un efecto de actividad por derecho propio o que pueden interaccionar sinergísticamente con los compuestos de esta invención.

15 Nota 4. El producto final que incorpora los compuestos de esta invención se puede introducir en cápsulas como ya se ha descrito, pero alternativamente se pueden pensar para formar píldoras o cápsulas e incluso distribuirse en forma de polvo. Por otra parte, los compuestos de la invención se pueden incorporar en soluciones, emulsiones o suspensiones.

20 Nota 5. La incorporación de los compuestos de la invención en productos farmacéuticos (medicinales y veterinarios) ya ha sido descrita, pero se incluye su incorporación o adición a cualquier tipo de alimento, sólido o líquido, para consumo humano y animal.

EJEMPLO 4

Efectos antiinflamatorios de la sal disódica de disemisucinato de sitosteril β -D-glucósido (Na₂SGDS):

(a) Administración oral de Na₂SGDS:

30 20 ratas macho Sprague-Dawley (suministrador original: Blue

Spruce; Altamont U.S.A.) con un peso de 240-260 gr, se aclimatan durante al menos 10 días al ambiente del ensayo. La sustancia del ensayo se suspende en una solución de Tylose[®] al 1% m/v preparada con agua destilada. La dosis de ensayo seleccionada del compuesto se administra por alimentación forzada en la proporción de 1 ml/100 gr de peso corporal, 24 horas y 1 hora antes de la administración intraplantar del agente flogogénico. Como sustancia inductora de la inflamación se emplea levadura de cerveza que se inyecta en la proporción de 0,1 ml de una suspensión al 2% preparada en salina esteril en la pata trasera derecha. (La pata trasera izquierda se inyecta con 0,1 ml de salina solamente y sirve como control).

Se sacrifican 10 animales 5 horas después de la prueba con el fin de determinar el efecto de la sustancia de ensayo sobre el proceso inflamatorio agudo. Los restantes miembros del grupo se sacrifican después de 24 horas y se emplean para evaluar el efecto del compuesto del ensayo sobre la acción inflamatoria residual, secundaria, de la levadura. La cantidad media de edema e hinchamiento producido en la pata derecha por la levadura se obtiene restando el peso de la pata del peso obtenido del control (salina). Los resultados obtenidos a partir de los grupos tratados se comparan con los grupos de control relevantes que recibieron un volumen similar de la solución acuosa de Tylose[®] solamente y la diferencia se expresa como un porcentaje de aumento o disminución con respecto al valor de control.

La reducción media en la inflamación se ofrece en la siguiente Tabla:

DOSIS X	PORCENTAJE DE REDUCCION MEDIA DEL EDEMA/INFLAMACION DE LA PATA DE LA RATA	
	después de 5 horas	después de 24 horas
mg/kg		
500	8,5	10,7
1000	14,5	18,5

x La dosis se administra 24 horas y 1 hora antes del ensayo con levadura.

Se investigaron, bajo condiciones similares, otros compuestos de la invención y sus esterolinas precursoras.

(b) Administración intraperitoneal de Na₂SGDS:

5 Grupos de 20 ratas macho Sprague-Dawley, con un peso de 250 (± 10 g), se aclimatan al ambiente del ensayo. El compuesto del ensayo se prepara en salina fisiológica a concentraciones que permitan administrar la dosis elegida intraperitonealmente en la proporción de 0,1 ml/100 gr de peso corporal.

10 El agente de ensayo se administra 1 hora antes de suministrar la levadura de cerveza. Por otra parte, se sigue el procedimiento de ensayo descrito en (a). Los datos obtenidos se ofrecen en la siguiente Tabla:

DOSIS X	PORCENTAJE DE REDUCCION MEDIA DEL EDEMA/INFLAMACION DE LA PATA DE LA RATA	
	después de 5 horas	después de 24 horas
mg/kg		
25	27	14
50	47	35

15 x Se administra una sola dosis intraperitonealmente 1 hora antes de la prueba con levadura.

Bajo condiciones similares, se investigan otros compuestos de

la invención y sus esterolíneas precursoras. Algunos de los resultados se ofrecen en la siguiente Tabla 2.

(c) Ensayo de toxicidad después de la administración de una sola dosis parenteral u oral de los compuestos de esta invención.

5 Ratas macho de la raza Sprague-Dawley y con un peso de 250-350 gr, se inyectan intraperitonealmente con 0,1-0,5 ml/100 gr de peso corporal, de una solución o suspensión acuosa. La administración oral se efectua como en (a). El examen de la toxicidad aguda se efectua después de 7 días. Los resultados se ofrecen en la siguiente Tabla 2.

10 TABLA 2: ABREVIATURAS (USADAS EN LA TABLA)

	Beta-D-Glucosido	=	BDGLU
	Beta-D-Galactosido	=	BDGAL
	Beta-D-Maltosido	=	BDMAL
	Disemiglutarato	=	DHG
15	Disemimaleato	=	DHM
	Disemifitalato	=	DEP
	Monosemisuccinato	=	MHS
	Disemisuccinato	=	DHS
	Trisemisuccinato	=	TRHS
20	Tetrasemisuccinato	=	TEHS
	Disemiciclohexanodicarboxilato	=	DHCYCLO

Sustancia	Reducción de la respuesta inflamatoria en los ensayos del edema de la pata trasera, en % (los números entre paréntesis indican la dosis usada en mg/kg peso corporal).		Toxicidad aguda después de una sola dosis	
	Oral mg/kg	Intraperitoneal mg/kg	Oral mg/kg	Intraperitoneal, mg/kg
Sitosteril BDGLU-MHS		-23,8 (50)	>1000	
Sitosteril DHS		-37,2 (50) -22,8 (50)	>1000	de 75 a 150 mg = LD ₅₀ eg 100 = 25%
Sitosteril TRHS		-52,4 (50)	>1000	
Sitosteril TEHS		-46,3 (50)	>1000	200 = 100% 100 = 20%
Sitosteril BDGAL-DHS		-74,9 (50) -28,8 (25)	>1000	100 = 80% 50 = 66% 25 = 0%
Sitosteril BDGLU-DHG		-44,6 (50)	>1000	125 = 50% 100 = 25% 62,5 = 0%
Sitosteril BDGLU-DHM		-31,2 (50)	>1000	400 = 0%
Sitosteril BDGLU-DHCYCLO CLO		-61,6 (50)	>1000	125 = 100% 62,5 = 25% 50 = 0%
Sitosteril BDGLU-DHP		-67,7 (50)	>1000	125 = 100% 100 = 40% 75 = 25%

EJEMPLO 5

Aplicaciones médicas de los compuestos y productos de esta invención: en el tratamiento y control de los estados de enfermedad y para los fines que más abajo se describen.

5

A. Tracto alimentario y metabolismo.

a. Adición, incorporación y/o enriquecimiento de esterolinas en cualquier producto alimenticio, farmacéutico u otro producto para consumo humano, veterinario o agrícola;

b. úlceras;

10

c. normalización de la función del hígado;

d. normalización del apetito y peso;

e. como ingredientes para preparados tónicos para promover el bienestar y salud general;

f. tratamiento de males geriátricos;

15

g. tratamiento de diabetes;

h. laxantes.

B. Estados hormonales sistémicos incluyendo el sistema genito-urinario.

a. Tratamiento de irregularidades endocrinas;

20

b. enfermedades del tracto urinario;

c. hipertrofia benigna de la próstata y estados asociados causados por la misma.

C. Sangre y órganos formadores de sangre.

a. Hiperlipidemia y sus efectos reversibles.

25

D. Sistema cardiovascular.

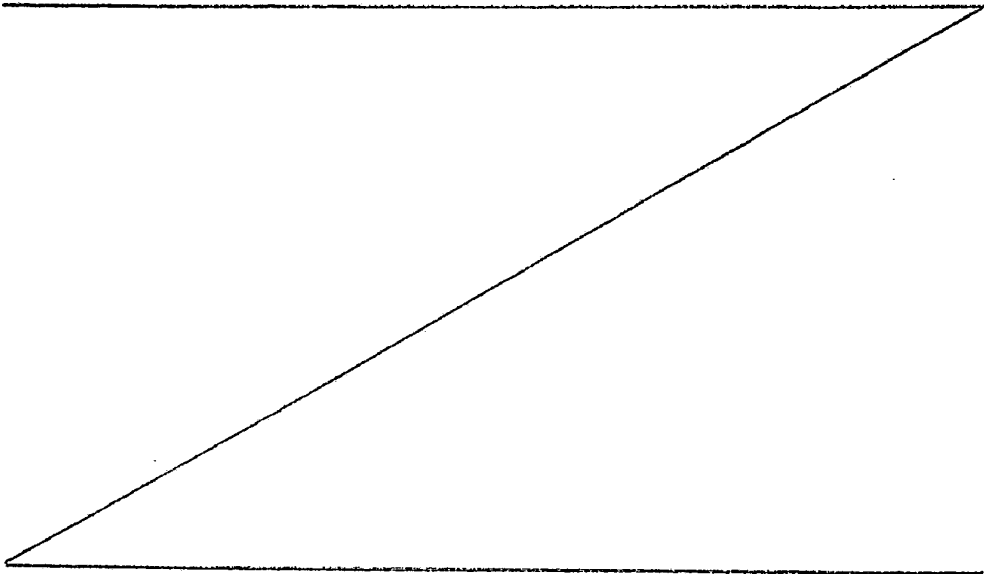
a. Enfermedades cardíacas y presión sanguínea.

b. como diurético;

c. como agente preventivo y para el tratamiento de venas varicosas, hemorroides y enfermedades de vasos.

30

E. Dermatológicos.

- a. Dermatitis incluyendo eccema, acné y estados relacionados;
 - b. emolientes y agentes protectores.
 - F. Sistema músculo-esquelético.
 - a. Como agente antiinflamatorio;
 - b. enfermedades reumáticas en general;
 - G. Sistema nervioso central.
 - a. Epilepsia.
 - H. Sistema respiratorio.
 - a. Alergias en general incluyendo asma.
 - Y. Varios.
 - a. Como agentes paliativos y sinérgicos con otros productos farmacéuticos;
 - b. como agentes profilácticos para evitar o aliviar efectos adversos y reacciones causadas por radiación, fitostáticos y otros productos farmacéuticos;
 - c. Procesos de curación en general y en particular tratamiento pos- y pre-operativo;
 - d. para promover los procesos de curación y aceptación en operaciones de trasplante de órganos.
- 

Referencias.

1. (a) Patente Británica 1298047 de R.W. Liebenberg:
Agentes terapéuticos.
- 5 (b) K.H. Pegel; Offenlegungsschrift, 2113215:
Therapeutisches Kompositum.
2. (a) K.H. Pegel; Patente Británica, 1365661: Mejoras en o relacio-
nadas con la preparación de composiciones medicinales y alimen-
ticias.
- 10 (b) K.H. Pegel; Offenlegungsschrift, 2303247: Verfahren zur Hers-
tellung von Stoffgemischen für Medizinische oder Nahrungsmit-
telzwecke.
3. (a) K.H. Pegel; Patente Británica, 1417272: Extracción de estero-
linas de materias vegetales.
- 15 (b) K.H. Pegel; Patente USA No 3.933.789: Extracción de esteroli-
nas de materias vegetales.
- (c) K.H. Pegel; Offenlegungsschrift 2312285: Verfahren zur Hers-
tellung von Sterolin reichen Produkten.
4. M. Kawamata, H. Ushimaru, A. Sano, y Y. Takahashi; Offenle-
gungsschrift, 2458890: Verfahren zur Herstellung wäaariger
20 Lösungen von Steringlkosiden un ihrer Esterderivate.
5. K. Kar, J.P.S. Sarin, y N.M. Khanna, e Indian J. Pharmacy,
1977, 39, 17-18: Actividad diurética de oittadiuosido- un es-
terol glucósido de Vittadinia Australis A. Rich.
6. F.M. Hammouda, A.M. Rizh, H. Ghaltez y MM M.M. Abdel-Gawad;
25 Planta Medica, 1972, 22, 188-195. Estudios químicos y farma-
cológicos de Asphodelus microcarpus.
7. T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tomimori, K. Kobashi, K. Mitsui, y
J. Hase; Planta Medica, 1974, 25, 28-38: Estudios fundamenta-
les sobre la evaluación de drogas en bruto. I. Hemolíticos y su
30 actividad protectora de saponinas de Ginseng.

8. S.H. Ambike, y M.R.R. Rao; Indian J. Pharm, 1967, 29, 91-94: Estudios sobre una fitosterolina de la corteza de *Ficus religiosa*.
9. I. Bartov, P. Budowski y S. Hornstein, Poultry Sci., 1970, 49, 1501-1506: Efectos anticolesterólicos de fracciones insaponificables de aceites vegetales en pollos.
10. A.A. Olaniyi; Lloydia, 1975, 38, 361-362: Un constituyente neutro de *Momordica foetida*.
11. W.R. Nes; Lipids, 1974, 9, 596-612: Papel de los esteroides en las membranas.
12. C. Grunwald; Ann. Rev. Planta Physiol., 1975, 26, 209-236: Esterol vegetal.
13. G.A. Bean; Adv. Lipid Res., 1973, 11, 193-218: Fitosteroides.
14. T.W. Esders y R.J. Light; J. Biol. Chem., 1972, 247, 7494-7497: Aparición de glucosa de difosfato de uridina: esterol glucosil transferasa *Candida bogoriensis*.
15. V.C. Dewey y G.W. Kidder; Biochem. Pharmacol., 1962, 11, 53-56: Actividad biológica de esteril glicósido.
16. P.F. Smith; J. Bacteriol., 1971, 108, 986-991: Biosíntesis de colesteroil glucósido por *Mycoplasma gallinarum*.
17. M. Goto, M. Kamada, S. Imai, T. Murata, S. Fujioka, E. Fujita y Y. Hamura,; Chem. Abstr., 1966, 64, 7045 c: Moras y materiales relacionados.
18. R.M. Ma y P.S. Schaffer; Arch. Biochem. Biophys., 1953, 47, 419-423 B-sitosteril D-glucósido y B-sitosterol de pulpa de uva comercialmente seca.
19. L. Swell, E. Stutzmann, M.D. Law y C.R. Treadwell; Arch. Biochem. Biophys., 1962, 97, 383-386: Absorción intestinal de colesteroil-4-C¹⁴-D-glucósido.
20. W. Eichenber, Chimia, 1975, 29, 132-133: Über den Steringehalt

- pflanzlicher Mikrosomen.
21. L.J. Goad y T.W. Goodwin, *Progr. Phytochem.*, 1972, 3, 113-198: La biosíntesis de esteroides vegetales.
- 5 22. E. Heftmann; *Lipids*. 1974, 9, 626-639: Avances recientes en la bioquímica de esteroides vegetales disintos a los esteroides.
23. W.R. Nes, J.W. Cannon, N.S. Thampi, y P.A. Govinda Malya; *J. Biol. Chem.*, 1973, 248, 484-487, Ausencia de reducción en mamíferos o alquilación de 24-metilencolesterol.
- 10 24. M.T.R. Subbiah; *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1973, 26, 219-225: Esteroides vegetales dietarios - estado corriente en el metabolismo esteróico humano y animal.
25. A. Weizel, *Medz. Klinik*, 1975, 70, 242-246: Beinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch beta-Sitosterin.
- 15 26. T. Tsukamoto, A. Yagi, K. Mihashi y Y. Mori; *Chem. Pharm. Bull.*, 1968, 16, 2123-2129: estudios sobre los esteroides y triterpenos vegetales. III.
Examen de esteroides y triterpenos no glicósidos en drogas en bruto.
- 20 27. S.S. Radwan, F. Spencer y H.L. Mangold; *Chem. Phys. Lipids*, 1975, 14, 72-80: Lípidos en cultivos de tejido vegetal. IV. Los modelos característicos de clases de lípidos en cultivos callos y cultivos en suspensión.
- 25 28. W. Eichenberger y W. Menke; *Z. Naturforsch.*, 1966, 21b, 859-867: Sterole in Blättern und Chloroplasten.
29. G. Willuhn y J. Köstens; *Phytochemistry*, 1975, 14, 2055-2058: Die quantitative Verteilung der Sterine und Sterinderivate in Organen von *Solanum dulcamara*.
- 30 30. A.M. Osman, M. El-Garby Younes y A. Mokhtar; *Phytochemistry*, 1975, 14, 829-830: Sitosterol B-D-galactosido de Hi-

biscus sabdariffa.

- 5
31. H.K. Kim, N.R. Farnsworth, H.H.S. Fong, R.N. Blomster y G.J. Persinos; *Lloydia*, 1970, 33, 30-35: Aislamiento e identificación de un inhibidor de tumores de *Wallenia yungensis* (Mysineaceae) como saponina de misina.
32. D.S. Bhakuni, M. Mayer, K.A. Pyser, P.G. Sammes y M. Silva; *Rev. Latinamer, Quim.*, 1973, 4, 166-170: Agentes anticancerígenos de plantas chilenas. *Maytenus boarica*.
- 10
33. M. Tin-Wa, N.R. Farnsworth, H.H.S. Fong, R.N. Blomster, J. Trojanek, D.J. Abraham, G.J. Persinos, u O.B. Dokosi; *Lloydia*, 1971, 34, 79-87: Actividad antitumoral de *Maytenus Senegalensis* (Celastraceae) y una investigación preliminar.
34. H.S. Garg y C.R. Mitra; *Planta Medica*, 1967, 15, 74-80: *Bli-ghia sapida*. I. Constituyentes de la fruta fresca.
- 15
35. J. Vrkoc; *Chem. Czech. Comm.*, 1962, 27, 1345-1346: Sustancias vegetales. 14.B-sitosterilglucuronido.
36. I. Khanna, R. Seshadri, y T.R. Seshadri; *Phytochemistry*, 1974, 13, 199-202: Componentes de esterol y lípidos de plantas de te verde.
- 20
37. S.A.I. Rizvi y O.C. Saxena; *Arzneimittel Forschg.*, 1974, 24, 285-287: Nuevos glicósidos, terpenoides, materias colorantes, azúcar y compuestos grasos de flores de *Salmalia malabarica*.
38. Pl.A. Plattner y A. Uffer, *Helv. Chim. Acta*, 1945, 28, 1049-1053: Über einige neue Glucoside der Steroid-Feihe.
- 25
39. Ch. Meystre y K. Miescher; *Helv. Chim. Acta*, 1944, 27, 231-236: Zur Darstellung von Saccharidderivaten der Steroide.
40. K. Meischer y Ch. Meystre; *Helv. Chim. Acta*, 1943, 26, 224-223: Über Saccharide des Desoxy-corticosteroids.
- 30
41. G. Wulff; *Deutsch. Apoth.-Ztg.*, 1968, 108, 797-808: Neuere Entwicklungen auf dem Saponingebiet.

42. K.O. Haustein, R.J. Meggers y J. Hauptmann, *Pharmacology*, 1973, 10, 65-75: Relación estructura-actividad de geninas y glicosidos naturales y semi-sintéticos, investigados sobre el músculo liso del ileo del cobayo.
- 5 43. H. Rupprecht, G. Kindl y M.J. Biesack; *Pharmazie*, 1974, 29, 207-208: Sorptionsverhalten von Steroiden an Kieselsäureoberflächen.
44. T. Tobin, R. Henderson y A.K. Sen; *Biochem, Biophys, Acta.*, 1972, 274, 551-555: Especies y diferencias de tejidos en el grado de disociación de ouabaina de $(Na^+ + K^+)$ -ATPase.
- 10 45. E. Erdmann y W. Schoner; *Klin. Wschr.*, 1974, 52, 705-718: Eigenschaften des Receptors für Herzglycoside.
46. L. Kofler y L. Lazair; *Wiener Klinische Wschr.*, 1927, 16-18: Über die Resistenz des Blutes verschiedener Tiere gegen Saponin-Hämolyse.
- 15 47.(a) Y. Kimura, A. Tietz y S. Tamara; *Planta*, 1975, 126, 289-292: Estigmasteril-B-D-glucósido como sinérgico de auxina.
- (b) A. Tietz, Y. Kimura y S. Tamura; *Z. Pflanzen physiol.*, 1977, 81, 57-67: Esteril-glicosidos - un grupo de sustancias en plantas con actividad tipo hormonal y curva de respuesta a la dosis bifásica.
- 20 48. W. Eichenberger; *Lipidos y polímeros de lípidos en plantas superiores (Pap. Oymp. 76)*, 1977, 1969-182: Esteril-glicosidos y esteril glicosidos acilados.
- 25 49.(a) H. Murai, K. Kitaguchi, T. Suminokura, A.Sano, M. Kise, M. Kitano y T. Tomita; *Patente U.S. 3991186*: Composiciones farmacéuticas de ésteres de esteril-B-D-glucósido.
- (b) H. Murai et al; *Offenlegungsschrift, 2533898*: Verfahren zur Gewinnung von Steril-B-D-glucosidpalmitaten, y *Offenlegungsschrift, 2533899*: Verfahren zur Gewinnung von Steryl-B-D-glucosidestern.
- 30

50. S. Inoue, M. Kawamata, H. Ushimaru, K. Nakamidi y Y. Takahasi; Offenlegungsschrift, 2615336: Verfahren zur gewinnen von leicht absorbierbarim Steringlykosid.
- 5 51.(a) S. Inoue, M. Kawamata, H. Ushimaru, K. Nakamidi y Y. Takahashi; Patente Británica 1 489 532: Mejoras en o relacionadas con palmitatos de esteril glucosido.
- (b) S. Inoue et al; Offenlegungsschrift 2621222: Verfahren zur Gewinnen von leicht absorbierbaren amorphen sterilglukosidepalmitaten un ihren zubereifungen.
- 10 52.(a) K. Ohata, T. Nomura y M. Watanabe; Patente Británica 1 491 549: Hemostaticos, estabilizadores vasculares y agentes anti-shcok y Patente Británica 1 491 550: Composicion farmacéutica.
- (b) K. Ohata et al; Offenlegungsschrift, 2523284: H Haemostatische gefäss stabilisierende und Antischeckmittel.
- 15 53. T. Murakami, N. Tanaka, T. Tezuka y C.M. Chen; Chem. Pharm. Bull, 1975, 23, 1634-1637: Chemische Untersuchungen der Innaltsstoffe von Pteris cnaequalis Baker var aequata (M.Q.) Tagawa.
54. S.A. Rizoi, J. Lal y P.C. Gupta; Phytochemistry, 1971, 10, 70-71: Examen de una fitosterolina de una planta de casia.
- 20 55. O C. Dass Gupta, S.A.I. Rizoi y P.C. Gupta, Planta Medica, 1971, 20, 172-177, Examen químico de una fitosterolina de semillas de Ipomea fistulosa.
56. G. Misra, S.K. Nigam y C.R. Mitra, Acta. Phytotherapeutic., 1971, 18, 134-136; Examen químico de hojas, flores y frutos de abolmoschus moschatus.
- 25 57. N. Weber; Chem. Phys. Lipids, 1977, 18, 145-148: Eine einfache Synkese acetzlierter steryl B-glykoside.

TABLA 1.

Nombre	Proporción molar reactivos anhidrido/esterolina.	P.f. QC	Rotación específica		Fórmula		Análisis %		Solubilidad g/l
			$[\alpha]_D^{25}$	disolvente	Composición	Masa molecular	calc. C	H	
Sitosteril β -D-glucosido (S.G.) Estigmasteril β -D-glucosido (St.G.) Ergosteril β -D-glucosido (E.G.) Colesteril β -D-glucosido (C.G.) 5 α -colestaniil β -D-glucosido (Cta.G.) Sitosteril β -D-galactosido (S.Ga.) Lanosteril β -D-glucosido (L.G.) 22,23-dihidrolanosteril β -D-glucosido (LH ₂ G.)		297-301			C ₃₅ H ₆₀ O ₆	576	72,9	10,4	9 x 10 ⁻⁷
Sitosteril β -D-maltosido (S.M.) Sitosteril β -D-lactosido (S.L.) Sitosteril β -D-cellobiosido (S.C.)		215-289*			C ₄₁ H ₇₀ O ₁₁	738	66,7	9,5	
S.G. 6'-O- β -D-maltosido (S.T.) S.G. monosemisuccinato + S.G. disemisuccinato + S.G. trisemisuccinato + S.G. tetrasemisuccinato + S.Ga. disemisuccinato S.M. disemisuccinato		280-310* 258* 246* 251* 248*			C ₄₇ H ₁₈ O ₁₆ C ₃₉ H ₆₄ O ₉ C ₄₃ H ₆₈ O ₁₂ C ₄₇ H ₇₂ O ₁₅ C ₅₁ H ₇₆ O ₁₆	900 676 776 876 976	62,7	8,9 9,5 8,8 8,2 7,8	68,05 65,2 63,2 62,9 9,3 9,2 8,6 8,0
S.G. disemiglutarato S.G. disemimaleato S.G. disemiciclohexanodicarboxilato S.G. disemifitalato									

TABLA 1.

Nombre	Proporción molar reactivos anhídrido/esterolina.	p.f. °C	Rotación específica		Compos
			$[\alpha]_D^{25}$	disolvente	
Sitosteril β -D-glucosido (S.G.) Estigmasteril β -D-glucosido (St.G.) Ergosteril β -D-glucósido (E.G.) Colesteril β -D-glucósido (C.G.) 5 α -colestaniil β -D-glucósido (Cta.G.) Sitosteril β -D-galactosido (S.Ga.) Lanosteril β -D-glucosido (L.G.) 22,23-dihidrolanosteril β -D-glucósido (LH ₂ G.)		297-301			C ₃₅ H ₆₀
Sitosteril β -D-maltosido (S.M.) Sitosteril β -D-lactosido (S.L.) Sitosteril β -D-cellobiosido (S.C.)		215-289*			C ₄₁ H ₇₀
S.G. 6'-O- β -D-maltosido (S.T.)		280-310*			C ₄₇ H ₁₈
S.G. monosemisuccinato +		258*			C ₃₉ H ₆₄
S.G. disemisuccinato		246*			C ₄₃ H ₆₈
S.G. trisemisuccinato +		251*			C ₄₇ H ₂₂
S.G. tetrasemisuccinato +		248*			C ₅₁ H ₇₆
S.Ga. disemisuccinato					
S.M. disemisuccinato					
S.G. disemiglutarato					
S.G. disemimaleato					
S.G. disemiciclohexanodicarboxilato					
S.G. disemifitalato					

Fórmula		Análisis %				Solubilidad g/l
Composicion	Masa mole- cular	calc. C	H	encontrado C	H	
$C_{35}H_{60}O_6$	576	72,9	10,4			9×10^{-3}
$C_{41}H_{70}O_{11}$	738	66,7	9,5			
$C_{47}H_{18}O_{16}$	900	62,7	8,9			
$C_{39}H_{64}O_9$	676	69,2	9,5	68,05	9,3	
$C_{43}H_{68}O_{12}$	776	66,5	8,8	65,2	9,2	
$C_{47}H_{22}O_{15}$	876	64,4	8,2	63,2	8,6	
$C_{51}H_{76}O_{16}$	976	62,7	7,8	62,9	8,0	

TABLA 1. (Continuación)

Nombre	Proporción molar reactivos anhídrido/esterolina.	p.f. °C	Rotación específica		Compo
			$[\alpha]_D^{25}$	disolvente	
St.G. disemisuccinato					
E.G. sisemisuccinato					
C.G. disemisuccinato					
Cta.G. disemisuccinato					
L.G. disemisuccinato					
LH ₂ G. disemisuccinato					
L.G. trisemisuccinato					
S.G. monosemisuccinato sal Na +		330*			C ₃₉ H ₆
S.G. disemisuccinato sal Na ₂		320*			C ₄₃ H ₆
S.G. disemisuccinato sal K ₂		330*			C ₄₃ H ₆
S.G. disemisuccinato sal (NH ₄) ₂		265*			C ₄₃ H ₇
S.G. disemisuccinato sal Ca		315*			C ₄₃ H ₆
S.G. trisemisuccinato sal Na ₂ H +					
S.G. trisemisuccinato sal Na ₂ +		320*			C ₄₇ H ₆
S.G. tetrasemisuccinato sal Na ₄ +		320*			C ₅₁ H ₇
S.Ga. disemisuccinato sal Na ₂					
S.M. monosemisuccinato sal Na					
S.G. disemiglutarato sal Na ₂					
S.G. dihemimaleato sal Na ₂					
S.G. disemiciclohexanodicarboxilato sal Na ₂					
S.G. disemifitalato sal Na ₂					
St.G. disemisuccinato sal Na ₂					
E.G. disemisuccinato sal Na ₂					
C.G. disemisuccinato sal Na ₂					
Cta.G. disemisuccinato sal Na ₂					
L.G. disemisuccinato sal Na ₂					
LH ₂ G. disemisuccinato sal Na ₂					
L.G. trisemisuccinato sal Na ₂					

Fórmula		Análisis %				Solubilidad g/l
Composición	Masa mole- cular	calc.		encontrado		
		C	H	C	H	
$C_{39}H_{63}O_9Na$	698	67,0	6,0			
$C_{43}H_{66}O_{12}Na_2$	820	62,9	8,0	62,2	8,0	
$C_{43}H_{66}O_{12}K_2$	852	60,6	7,7			
$C_{43}H_{74}O_{12}N_2$	810	63,7	9,1	64,0	9,2	
$C_{43}H_{66}O_{12}Ca$	814	63,4	8,1	63,2	8,2	
$C_{47}H_{69}O_{15}Na_3$	942	59,6	7,3	56,7	8,1	
$C_{51}H_{72}O_{16}Na_4$	1064	57,5	6,8	53,1	7,2	

* Estos puntos de fusión no fueron marcados. La fusión tuvo lugar durante una gama amplia de temperaturas con ligera descomposición (ennegrecimiento). Finalmente se alcanzó una visión clara a la temperatura dada.

5 x El sitosterol usado para la preparación de estos compuestos procedía de soja. La composición aproximada de este sojasterol es 63% de sitosterol, 32% de campesterol y 5% de estigmasterol. El sitosterol usado para la preparación de todas las otras sitosterolinas, sus semiésteres y sus sales, procedía de betún de tall-oil y consistía aproximadamente en 95% de sitosterol y 5% de una mezcla de dihidrositosterol y campesterol.

10

(a) Se prepararon otros productos durante los siguientes doce meses, quedando todavía por comprobar los datos existentes y la información ausente será completada.

15

(b) En la Tabla final pueden ser excluidos algunos de los compuestos, al mismo tiempo que se pueden añadir otros nuevos.

20

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente descritas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

- REIVINDICACIONES -

5 1.- Procedimiento de obtención de un semiéster de un esteril glicósido farmacéuticamente aceptable, cuyo residuo semiéster se deriva de uno del grupo consistente en semisuccinato, semiglutarato, semimaleato, semiciclohexandicarboxilato y semiftalato y cuyo esteril glicósido se elige del grupo consistente en los glicósidos de sitosterol, estigmasterol, ergosterol, colesterol, 5 α -colestanol, lanosterol, 22,23-dihidrolanosterol, campesterol, cicloartenol y α -espinasterol; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un esteril glicósido con las proporciones molares relevantes de un ácido dibásico o derivado del mismo, bajo condiciones de esterificación; y separar el semiéster de esteril glicósido de la mezcla de reacción.

10 2.- Procedimiento de obtención de un semiéster de un esteril glicósido farmacéuticamente aceptable, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 JUL 1979

ROECAR HOLDINGS (NETHERLANDS ANTILLES) N.V.

J. M. GÓMEZ ABEJO Y POMBO

o. n. Firmado: J. Suarez Diaz

