

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21 22	NUM 445893	10 AI
FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO P 25 10 663.2	12 Marzo 1975	14 FEB. 1977 Alemania
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C01F // A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA DIDA
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDRATO DE POLIHIDRISISULFATO DE ALUMINIO"		
71 SOLICITANTE (S) Dr. MADAUS & CO.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 5 Köln 91, Ostmerheimer Str. 198 (Alemania)		
72 INVENTOR (ES) Dr. Rolf Madaus Dr. Klaus Görler Dr. Werner Stumpf		
73 TITULAR (ES) Dr. MADAUS & CO.		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere al nuevo compuesto hidrato de polihidroxisulfato de aluminio, de la fórmula $\left[\text{Al}_7(\text{OH})_{17}(\text{SO}_4)_2 \cdot n \text{H}_2\text{O} \right]$ (donde $n = 10-15$ y preferentemente 12), al procedimiento para prepararlo y al medicamento que lo contiene.

5.

La dificultad del tratamiento de los cálculos urinarios radica en que la formación de éstos es un proceso complejo. En tiempos pasados se había probado también en los cálculos fosfáticos, por ejemplo, la acción de ciertos compuestos de aluminio insolubles (en particular, geles de hidróxido y de carbonato de aluminio) de diversas maneras, sin obtener resultados convincentes. (Véase abajo, 1 a 9).

10.

-
15. 1) E. HIENZCH u. H.J. SCHNEIDER, Der Harnstein, Gustav Fischer Verlag Jena, 1973
2) E. SHORR u. A.C. CARTER, J.A.M.A., 144, 1459-56 (1950)
3) H. KRACHT, A.A. KOLLWITZ, E. LÖHE, Der Urologe, S. 1-6 (1970)
20. 4) TH. FRIIS u. E. WEEKE, Acta med. scand., Vol 187, 41-48 (1970)
5) H. STUDER, Helv. Chirurgica Acta, 23, 130 (1956)
6) E. SHORR, Journ. Urolog., 53, 507- (1945)
7) L.S. GOODMAN u. A. GILMAN, The Pharmacological Basis of Therapeutics (4th Edición)
- 8) M. LOTZ y al, New Engl. J. Med. 409-415 (1968)
25. 9) DOS 1 921 999, 2 152 228, 2 201 752, 2 406 120, 2 406 120

La acción de estos compuestos se basa en que reducen la resorción de fosfato de los alimentos ingeridos, porque con la administración oral de geles de hidróxido o carbonato de aluminio se originan en el

5. intestino aductos fosfáticos que se expulsan con las heces. Los resultados obtenidos con la terapéutica empleada hasta ahora, que son insatisfactorios, se deben a que la capacidad de combinar los fosfatos que tienen los compuestos de aluminio ensayados es demasiado insegura

10. y demasiado poco activa. Por ello se han tenido que administrar en dosis tan altas que ocasionan trastornos en el tubo gastrointestinal, y al mismo tiempo suele producirse una combinación indeseada del ácido gástrico. Por la

15. escasa capacidad de combinación de los fosfatos estos compuestos son de mala aplicabilidad, por lo que cuando se administran grandes volúmenes se produce en ocasiones la supresión completa de los fosfatos del alimento, y precisamente para el equilibrio del metabolismo se necesita cierto aporte de fosfatos. Las preparaciones de estos com-

20. puestos se ofrecen principalmente en forma de gel o de emulsión, por lo que los pacientes deben llevar consigo y tomar cantidades inconcebibles de medicamento; y en otras preparaciones, secas, el número de las pastillas que se han de tomar es mayor de lo aceptable. Además,

25. la mayoría de los compuestos de aluminio existentes afectan desventajosamente al pH de la orina, en forma de un aumento, y por tanto de un incremento fuerte de

una sobresaturación de la orina en fosfato, lo que favorece la tendencia a la cristalización de las materias contenidas en ella.

5. De esto se origina la necesidad de crear un compuesto de aluminio cuya capacidad de combinar los fosfatos sea varias veces mayor que la de los compuestos conocidos hasta ahora, que no produzca en el estómago ninguna alteración apreciable del pH, que admita una mejor regulación, que sea utilizable también, y sobre todo, como producto seco en cantidades menores, que no motive ningún aumento significativo del pH en la orina y que no sea influido en su actividad por el envejecimiento del compuesto de aluminio.

15. Se ha descubierto ahora que el nuevo compuesto hidrato de polihidroxisulfato de aluminio $\sqrt{Al_7(OH)_{17}(SO_4)_2 \cdot n H_2O}$ (donde n = 10 a 15, pero de preferencia 12) satisface estas exigencias. Se presta admirablemente para la terapéutica de las concreciones fosfáticas de las vías urinarias eferentes, concreciones que son así impedidas de crecer o llevadas indirectamente a la disgregación o la expulsión.

20. Para preparación del nuevo polihidroxisulfato de aluminio se hacen reaccionar entre sí con agitación, a la temperatura del ambiente y con mantenimiento de un pH constante de la mezcla reaccional entre 5 y 6 sulfato de aluminio e hidrogenocarbonato sódico en la relación molar de 1 : 5 en soluciones acuosas de relación volumétrica 3 : 5

25.

- (la concentración de las soluciones está limitada por el grado de solubilidad del hidrogenocarbonato sódico). Las soluciones se añaden simultáneamente con depósito previo de agua. (Al apartarse de la relación molar y de la dosificación señalada, así como del pH indicado, se obtienen productos de reacción con capacidad insuficiente de combinación de fosfatos.) El polihidroxisulfato de aluminio se obtiene en forma de un producto pulverulento, blanco y amorfo, que después de varios lavados con agua hasta eximirlo de sulfatos se seca a 50° C en vacío de 1 a 2 Torr. El polihidroxisulfato de aluminio insoluble en agua está exento de carbonato y da reacción débilmente ácida en suspensión acuosa. Su poder de combinación de fosfatos es de 260 a 300 mg de PO₄ por 1 g de substancia seca. Este índice se mantiene aún después de almacenamiento prolongado en condiciones normales. El nuevo polihidroxisulfato de aluminio, que constituye un complejo nuclear heptagonal, tiene en consecuencia una capacidad de combinación de los fosfatos diez veces mayor que la de los óxidos de aluminio, hidróxidos de aluminio y geles de hidróxido de aluminio conocidos y ensayados hasta ahora y el doble que la de los geles de carbonato de aluminio.

- Para el nuevo compuesto de polihidroxisulfato de aluminio conforme a este invento el grado de hidratación es determinante para la capacidad de combinación de los fosfatos. Este grado no debe ser inferior a un contenido de 10 H₂O / mol; se ha demostrado muy ventajoso para la

combinación de los fosfatos un grado de hidratación de 12 H₂O / mol. Si este grado desciende a menos de 10 H₂O por mol, la capacidad de combinar los fosfatos disminuye y con índices de 6 H₂O por mol sólo es de la mitad aproximadamente.

5.

El compuesto de la fórmula $\sqrt[n]{\text{Al}_7(\text{OH})_{17}(\text{SO}_4)_2 \cdot n \text{H}_2\text{O}}$ (donde n = 10 a 15, pero de preferencia 12) conforme a este invento se distingue por valiosas propiedades terapéuticas. En los portadores de cálculos fosfáticos despliega un efecto protector y disolutorio muy fuerte.

10.

Coincidiendo con los altos índices de combinación de fosfato averiguados in vitro, también los ensayos clínicos han demostrado la superioridad del nuevo compuesto de polihidroxisulfato de aluminio sobre los compuestos de

15.

aluminio conocidos hasta ahora. Los ensayos se realizaron en varias series, con sujetos experimentales plenamente balanceados (alimentación estandarizada, igual número de calorías por día, igualdad de hidratos de carbono, de albúmina, de grasa, etc.), de los que después del corres-

20.

pondiente período preliminar se recogió y sometió a controles analíticos la orina de 24 horas tras la administración oral de 4 x 2 g diarios de hidrato de polihidroxisulfato de aluminio. La aportación de fosfato, lo mismo que la de nitrógeno, transcurrió igualmente bajo control en la

25.

prueba. La finalidad terapéutica consiste en reducir la resorción de fosfato hasta tal punto que el producto

de solubilidad $\frac{Ca^{2+}}{PO_4^{3-}}$ aumente y no obstante se halle disponible el fosfato necesario para el metabolismo. Se ha de mantener un régimen normal si el efecto terapéutico perdura (una aportación de 0,8 a 2 g de fósforo por día, o sea 2,4 a 6,1 g de fosfato por día).

5.

Es además importante, teniendo en cuenta la diferente solubilidad de las sales fosfáticas en dependencia del pH de la orina, que éste no sea afectado de modo significativo.

10.

En los ensayos clínicos se procedió en detalle de la manera siguiente: A un período preliminar de siete días sin aditivos siguió un período de polihidroxisulfato de aluminio. El examen de la acción se efectuó a base de los parámetros clínicoquímicos averiguados en la orina de 24 horas, como índice de pH, fosfato y calcio, después de haber comprobado primeramente por medio de un análisis de variables los factores influyentes en los resultados, como período de tratamiento, día del ensayo y sujeto experimental. Sorprendentemente y con plena satisfacción la prueba dió los resultados siguientes:

15.

20.

25.

1. El hidrato de polihidroxisulfato de aluminio no altera significativamente el índice de pH de la orina, que en promedio es de 6,28 a 6,39, contrariamente a las preparaciones conocidas hasta ahora y utilizadas como comparación en la investigación clínica, las cuales causan un marcado ascenso

- medio del pH, por ejemplo de 6,28 a 6,63. Esta circunstancia es sobremanera importante porque el índice de pH resulta decisivo para la solubilidad de los cálculos fosfáticos. Con un índice de pH de 6,0, el fosfato de calcio está dos veces sobresaturado, mientras que con un índice de pH de 7 la misma sal puede estar ocho veces sobresaturada; para ello debe tenerse en cuenta que la orina constituye un sistema disolvente especial en el aspecto de la sobresaturación. Por lo tanto, el medicamento utilizado para el tratamiento de los cálculos no debe en ningún caso elevar significativamente el pH inicial, porque cada alteración del pH conduciría a una modificación considerable de la solubilidad de las sales fosfáticas en la orina. Este requisito es satisfecho por el nuevo compuesto de hidrato de polihidroxisulfato de aluminio.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
2. El contenido de fosfato de la orina desciende por término medio de 17,68 milimoles en 24 horas a 4,34 milimoles en 24 horas, lo que aporta la prueba de que la actividad de este fármaco en la combinación de fosfatos asegura en el organismo el comportamiento metabólico perseguido.
 3. La cantidad de calcio segregada en 24 horas con la orina es, para ambos períodos del ensayo (período preliminar y período medicamentoso), aproximadamente

igual (índice medio del período preliminar: 4,80 milimoles por día; índice medio del período medicamentoso: 5,07 milimoles por día), lo cual resulta ventajoso para el balance del calcio.

5. 4. Como otra ventaja del nuevo compuesto de hidrato de polihidroxisulfato de aluminio se ha revelado también su buena tolerancia general. La alta dosis de 4 x 2 g empleada en este ensayo clínico fué soportada sin reparos. En este aspecto es ventajoso el que el nuevo medicamento pueda tomarse suspendido en líquido o también junto con alimento líquido.

15. Otra demostración de la buena tolerancia es finalmente que no aparezca influencia significativa en el medio ácido del estómago después de la ingestión del nuevo fármaco, a lo que apunta también el tiempo de secreción.

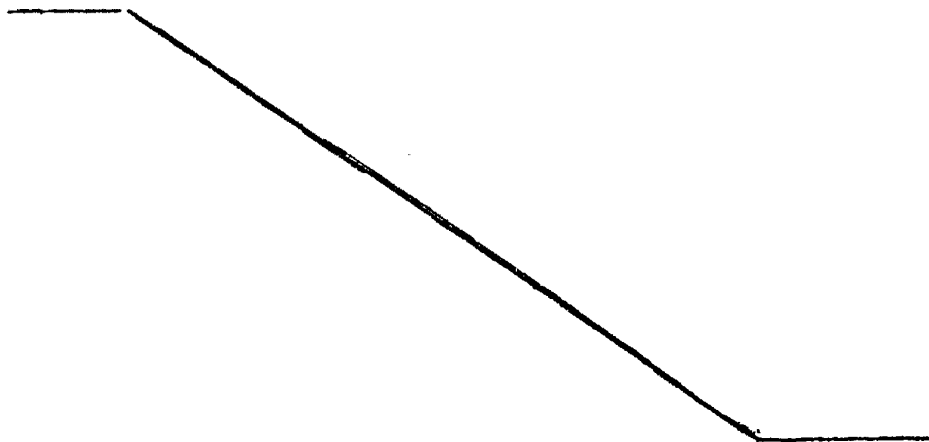
La excelente tolerancia se completa con los resultados ventajosos de la toxicidad, demostrados por los ensayos siguientes:

20. Se sometieron a ayuno unas ratas Wistar 20 horas antes de la administración de la substancia. La aplicación de ésta se efectuó suspendiéndola en solución al 1 % de tragacanto e introduciéndola en el estómago por sonda esofágica. Se administraron 4 dosis a 4 grupos de 10 animales cada uno (de ellos 5 ♂ y 5 ♀). Un grupo aparte sirvió de control. Las dosis fueron de 100, 1000, 2000 y 4000 mg/kg.
25. El tiempo de observación se extendió a 14 días, durante los

cuales los animales recibieron alimento normal. Diariamente se los examinó para comprobar el estado de salud, el peso corporal y la temperatura.

- En otra serie de ensayos las pruebas se efectuaron en perros (beagles). La substancia, suspendida en agua del grifo, se introdujo por un embudo en la zonda esofágica. En una prueba preliminar con agua del grifo efectuada en los mismos animales de experimentación no se observó que la introducción de la sonda provocara vómitos. La dosis del primer grupo experimental (12 animales) fué de 1 g/kg. Durante los 7 días siguientes los animales recibieron alimento normal y se examinó diariamente su estado de salud. A los 8 días de esta primera administración de la substancia se dividieron los perros en 2 grupos de 6 animales cada uno. Las dosis fueron a continuación de 2,5 y 5 g/kg. El tiempo de observación se extendió otra vez a 7 días.

- En ambos ensayos la temperatura del cuerpo y el peso corporal tuvieron un desarrollo normal, por lo que ni en las ratas ni en los perros pudieron comprobarse efectos tóxicos.



E J E M P L O S
=====

Ejemplo de preparación

- En el curso de 50 minutos, con depósito previo de 600 litros de agua, a la temperatura del ambiente, con
5. agitación vigorosa y ajustando el pH a 5 - 6 se añaden 84 kg de hidrocarbonato sódico en 1000 litros de agua y 133 kg de sulfato de aluminio · 18 H₂O en 600 litros de agua. Se sigue agitando la preparación durante una hora, después de la cual el pH es de 5,4. Se separa por centrifugación el
10. producto precipitado y se le lava con agua hasta que está exento de sulfato; a continuación se le seca durante 20 horas a 50° C, en vacío. Según el análisis efectuado, el producto tiene la fórmula $\sqrt[7]{\text{Al}_7(\text{OH})_{17}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}}$. Su capacidad de combinación de los fosfatos es de 260 a 300 mg
15. por g de substancia seca.

- Mediante mediciones de control del curso del secado se ajusta el grado de hidratación. Este no debe bajar a menos de 10 H₂O / mol. Los índices superiores a 15 H₂O / mol son irrelevantes, porque no afectan al índice de combi-
20. nación de fosfatos, referido a la substancia seca; pero resultan inadecuados para los preparados galénicos secos.

- Para caracterizar la substancia, se la analizó químicamente. Diez cargas distintas dieron a base de los resultados de estos análisis la fórmula aditiva si-
25. guiente, calculada a partir de la substancia anhidra:

$\sqrt[7]{\text{Al}_7(\text{OH})_{17}(\text{SO}_4)_2}$. Además, la determinación del agua

en la substancia acabada así preparada dió en este caso un contenido de 12 H₂O por molécula con n = 12, o sea que la fórmula de la substancia sería ahora $\sqrt[7]{Al_7(OH)_{17}(SO_4)_2 \cdot 12 H_2O}$.

5. Ejemplo galénico 1

Polvo

Se preparan 100 kg del preparado en polvo según la composición siguiente:

10.	Hidrato de polihidroxisulfato de aluminio según el Ejemplo de preparación	40,000 kg
	Sorbita	32,900 kg
	Sacarosa	27,000 kg
	Aroma	0,100 kg
15.		<u>100,000 kg</u>

Ejemplo galénico 2

Pastillas

Se preparan 600 kg de masa de prensa según la composición siguiente:

20.	Hidrato de polihidroxisulfato de aluminio según el Ejemplo de preparación	400,000 kg
	Lactosa	100,000 kg
	Almidón	85,000 kg

Polivinilpirrolidona	10,000 kg
Estearato de magnesio	5,000 kg
	<hr/>
	600,000 kg

Ejemplo galénico 3

Gel

5.

Se preparan 100 kg de gel según la composición siguiente:

	Hidrato de polihidroxisulfato de aluminio según el Ejemplo de preparación	10,000 kg
10.	Carboximetilcelulosa, sal sódica,	1,450 kg
	Glicerina	1,400 kg
	Ester de ácido p-hidroxibenzoico	0,200 kg
	Sacarina sódica	0,010 kg
15.	Agua desmineralizada	hasta 100,000 kg

-..-

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº P 25 10 663.2 del 12 de Marzo 1975.

20.

1. Procedimiento para la preparación de hidrato de polihidroxisulfato de aluminio, de la fórmula $\text{Al}_7(\text{OH})_{17}(\text{SO}_4)_2 \cdot n \text{H}_2\text{O}$, donde n es igual a 10-15 y, de preferencia, 12, caracterizado por hacerse reaccionar entre sí con

- agitación, manteniendo una gama de pH entre 5 y 6 y a la temperatura del ambiente sulfato de aluminio e hidrocarbonato sódico en la relación molar de 1 : 5 en soluciones acuosas de relación volumétrica 3 : 5, las cuales se añaden simultáneamente con depósito previo de agua, lavarse con agua el producto de reacción precipitado, hasta que esté exento de sulfatos, y secársele a 50° C en vacío de 1 a 2 Torr.
- 5.

2. Procedimiento para la preparación de hidrato de polihidroxisulfato de aluminio.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a - 9 MAR. 1976

p.a.

JAI ME I SERN

P. P.

Firmado, JOSE L. MORR