

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial.



ESPAÑA

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

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(12)	466.892	
(13)	FECHA DE PRESENTACION	
	10-2-78	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
769.491	17-2-77	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION SECUESTRADORA DE ACIDOS BILIARES.

(71) SOLICITANTE (S)

MERCK & CO. INC.

CONSEJO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue - Rahway, New Jersey, Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)

ARTHUR F. WAGNER.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

1 La invención aquí descrita se refiere a una nueva com-  
posición farmacológicamente aceptable, no adhesiva y fluida,  
que comprende polímeros cuaternarios de ionéno eficaces como  
5 secuestradores de los ácidos biliares, tales como poli{dicloro-  
ruro de {metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno},  
adsorbido sobre un agregado sólido pulverulento de gran rela-  
ción de superficie a masa, tal como sílice ahumada. También  
se refiere al nuevo procedimiento para la preparación de es-  
tas composiciones de adsorbato que consiste en formar una sus-  
10 pensión sustancialmente uniforme del agregado sólido finamente  
dividido en una solución acuosa de poli-{dicloruro de {metil-  
(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno}, separar por eva-  
poración el agua de la suspensión y secar el adsorbato así  
15 producido.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Ciertos polímeros de ionéno nuevos, y en especial el po-  
li-{dicloruro de {metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trime-  
20 tileno} son muy eficaces como secuestradores de los ácidos bi-  
liares. El poli-{dicloruro de {metil-(3-trimetilamonio)propil}-  
iminio}trimetileno} es sin embargo extraordinariamente higros-  
cópico y cuando se expone al aire, incluso a humedades rela-  
tivamente bajas, deliquesce rápidamente para formar inicialmen-  
te un producto pegajoso no manejable y finalmente una solución  
25 del polímero. Esta higroscopicidad ha planteado un formidable

1 problema en la formulación del poli-{dicloruro de{metil-  
(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno} e, incluso cuan-  
do esta formulación, por ejemplo por encapsulación o forma-  
ción de tabletas, se realiza en condiciones anhidras, las  
5 tabletas y cápsulas resultantes absorben rápidamente agua  
en las condiciones atmosféricas normales (ya que los revestimientos de estas cápsulas son permeables al agua) para formar productos adhesivos y apelmazados poco satisfactorios.

10 Las composiciones que comprenden mezclas pulverulentas  
sustancialmente uniformes de poli{dicloruro de{metil-(3-tri-  
metilamonio)propil}iminio}trimetileno} con diversos vehículos  
sólidos farmacológicamente aceptables, como sílice en polvo,  
almidón, talco, celulosa y caolín, cuando se preparan mezclan-  
do íntimamente en seco los componentes (por ejemplo en un mo-  
15 lino de bolas) en condiciones prácticamente anhidras, son de  
carácter adhesivo y normalmente se vuelven pegajosos y se  
apelmazan después de una exposición relativamente breve al  
aire al 25 % de humedad relativa.

20 Ahora se ha descubierto que pueden prepararse composi-  
ciones de adsorbato de poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetil-  
amonio)propil}iminio}trimetileno} pulverulentas, esencialmen-  
te no adhesivas, que se mantienen fluidas y no se apelmazan  
incluso después de un contacto prolongado con un aire húmedo  
de más del 33 % y en ocasiones de hasta el 76 % de  
25 humedad relativa, formando una suspensión esencialmen-  
te uniforme de un agregado sólido finamente dividido, pre-

1 feriblemente dióxido de silicio ahumado \* en una  
solución acuosa de poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamo-  
niopropil)iminio}trimetileno}, separar por evaporación el  
agua de la suspensión y secar la composición de adsorbato:  
5 así producida. Normalmente se prefiere emplear pesos aproxima-  
damente iguales, calculados en seco, de dióxido de silicio  
ahumado y poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio)propil}  
iminio}trimetileno}, aunque se preparan composiciones de ab-  
sorbato esencialmente no adhesivas utilizando una relación  
10 ponderal de unas 40 partes de sílice ahumada a 60 partes de  
polímero. Los adsorbatos de sílice ahumada-polímero que con-  
tienen hasta 75 % de sílice ahumada tampoco son adhesivos y  
son eficaces como secuestradores de los ácidos biliares pero  
no se utilizan normalmente debido a su mayor proporción de  
15 sílice ahumada.

\* Los dióxidos de silicio ahumado se preparan quemando tetracloro  
20 ruro de silicio en una llama de hidrógeno y oxígeno para pro-  
ducir partículas esféricas primarias que, todavía en estado  
semifundido, se fusionan en racimos de estas partículas deno-  
minados agregados; estos agregados, durante el enfriamiento  
y recogida posteriores se enmarañan físicamente para formar  
aglomerados. Estos últimos, por dispersión en una solución  
acuosa pueden desenmarañarse para formar de nuevo agregados.  
Los dióxidos de silicio ahumado así preparados se suministran  
en forma de polvos ligeros, esponjosos de blanco puro amorfos,  
no tóxicos y farmacológicamente aceptables, aprobados por la  
FDA para uso como aditivo alimentario directo, bajo el nombre  
comercial de Cab-O-Sil, por la Cabot Corporation, 125 High  
Street, Boston, Massachusetts. Sílices sintéticas micronizadas  
no tóxicas similares, aprobadas por la FDA, son suministradas  
bajo el nombre comercial de aerogels de sílice SYLOID por W.R.  
25 Grace and Co., Davison Chemical Division, Charles and Baltimo-  
re Streets, Baltimore, Maryland. Estos aerogels y xerogels se  
preparan por la reacción del ácido sulfúrico y el silicato de  
sodio. Los aerogels son sólidos, altamente porosos formados por  
sustitución de líquidos en un gel por gas, de modo que haya po-  
ca contracción. Los xerogels son sólidos porosos formados a  
partir de un gel por secado con contracción sin impedimentos.

1 El procedimiento de preparación de estas composiciones  
de adsorbato se lleva a cabo normalmente formando primero una  
suspensión esencialmente uniforme de sílice ahumada en apro-  
ximadamente 10 a 50 veces su peso de agua y agregando lenta-  
5 mente a esta suspensión, con rápida agitación, una solución  
acuosa diluída (preferiblemente alrededor del 5 %) de poli-  
{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimeti-  
leno}. La velocidad de adición se ajusta habitualmente de ma-  
nera que sea completa en unos 5 a 15 minutos y la suspensión  
10 lechosa resultante se agita fuertemente durante un corto pe-  
riodo de tiempo, por ejemplo alrededor de 5 a 15 minutos.  
Después se evapora la suspensión a sequedad bajo presión re-  
ducida, mientras se agita y se mantiene la temperatura entre  
unos 25 y 40°C; la temperatura no debe pasar de 50°C durante  
15 esta etapa de evaporación ya que por encima de esta tempe-  
ratura puede producirse cierta coloración del polímero. La  
composición de adsorbato de polímero y sílice en polvo resi-  
dual se seca después a vacío a una temperatura de unos 25 a  
40°C.

20 Una característica preferida de esta invención es que  
no es necesario emplear el polímero sólido aislado para la  
preparación de la solución acuosa diluída de poli-{dicloruro  
de{metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno} emplea-  
da en el procedimiento antes descrito para la preparación de  
25 la composición de adsorbato de sílice-polímero. En lugar de

1       ello, puede emplearse en este proceso la solución acuosa de la  
reacción de polimerización tal como está, evitando con ello  
el aislamiento, secado y almacenamiento del poli-{dicloruro  
de{metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno} altamen-  
5       te higroscópico. Por lo tanto, este método preferido da lugar  
a la producción directa a partir de la solución acuosa de la  
reacción de polimerización de la composición de adsorbato de-  
seada de poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio)propil}imi-  
nio}trimetileno} en una forma no adhesiva adecuada para la  
10       formulación farmacéutica.

La superioridad de estas composiciones de adsorbato de  
poli-{dicloruro de {metil-(3-trimetilamonio)propil} iminio}tri-  
metileno}-sílice amorfa sobre aquellas composiciones prepara-  
15       das por mezclado en seco de los componentes queda demostrada  
en las formulaciones de sílice ahumada 1:1 Cab-O-Sil M5-poli-  
mero. La higroscopicidad de la composición de adsorbato prepa-  
rada por el método acuoso es apreciablemente más grande que la  
de la composición preparada por mezclado en seco y molido de  
20       los componentes. Resulta verdaderamente sorprendente que, a pe-  
sar de su mayor higroscopicidad, la composición de sílice ahu-  
mada de adsorbato de poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamo-  
nio)propil}iminio}trimetileno} ahora inventada permanezca com-  
pletamente antiadhesiva, no apelmazable y flúida después  
25

1

5

10

de dos días de exposición al aire húmedo al 47% de humedad relativa; que fluya libremente después de una exposición de 24 horas al aire húmedo al 76% de humedad relativa; o que exhiba sólo un ligero apelmazamiento tras ser expuesta al aire húmedo al 76% de humedad relativa durante 48 horas, mientras la composición obtenida por mezclado en seco de los mismos componentes se volvía adhesiva y apelmazada incluso después de pocas horas de exposición al aire húmedo al 33 % de humedad relativa.

15

20

25

Se consigue una reducción eficaz de los niveles de colesterol en sangre mediante la administración oral de dosis notablemente pequeñas de las composiciones de adsorbato de poli-{dicloruro de {metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio} trimetileno} de esta invención. Esto permite una flexibilidad de formulación anteriormente imposible. Estas composiciones de poli-{dicloruro de {metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio} trimetileno}-sílice ahumada son polvos ligeros, esponjosos y pulverulentos que resultan adecuados para uso tal como están o mezclados con cantidades apropiadas de ligantes convencionales farmacéuticamente aceptables y/o vehículos sólidos adicionales como almidón, gelatina, azúcares, como glucosa y lactosa, metilcelulosa, natural y sintética, talco, gomas sintéticas y similares. Las composiciones se preparan preferible-

1 mente en forma de dosis unitarias como tabletas o cápsulas  
de gelatina llenas o, si se desea, la dosis previamente me-  
dida puede envolverse en una envoltura de lámina metálica o  
papel que pueda ser rasgada fácilmente para abrirla y agre-  
5 gada a líquidos comestibles como zumos de fruta u otras be-  
bidas. La dosis unitaria también puede incluir vitaminas y  
minerales suplementarios. La composición de la dosis unita-  
ria puede contener de 10 a 99 % en peso de la composición de  
adsorbato de poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio pro-  
10 pil)iminio}trimetileno}-sílice ahumada, siendo el resto vehícu-  
los, aromatizantes, excipientes, agentes dotadores de fluidez  
y similares. En esta dosis unitaria, la cantidad de polímero  
activo puede ser de 100 mg hasta 10 g en bolsitas de polvo.

15 Por comodidad de administración, se prefiere emplear  
tabletas o cápsulas que contengan 300-600 mg de las composi-  
ciones de adsorbato que comprenden cantidades iguales de sí-  
lice ahumada y poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio pro-  
pil)iminio}trimetileno}. Estas dosis unitarias proporciona-  
rán por lo tanto alrededor de 150-300 mg del polímero secues-  
20 trante de los ácidos biliares, poli-{dicloruro de{metil-(3-  
trimetilamonio propil)iminio}trimetileno}; una cápsula o table-  
ta conteniendo 600 mg de composición adsorbente, tomada cuatro  
veces al día, proporcionará así una dosis diaria de 1,2 g de  
25 poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio propil)iminio}trime-  
tileno}. Naturalmente, pueden tomarse de una sola vez varias

1 dosis, v.g. 2 o 3 tabletas o cápsulas. En el caso de las ta-  
bletas, puede aplicarse una película de plástico, si se de-  
sea, para aislar las tabletas de la humedad y para enmasca-  
rar el sabor del poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio-  
5 propil)iminio}trimetileno}, por métodos conocidos en este  
campo. También puede aplicarse un recubrimiento entérico como  
grasas, ácidos grasos, ceras y mezclas de los mismos, goma la-  
ca, goma laca amoniacada y ftalatos ácidos de celulosa por  
técnicas conocidas y aceptadas.

10 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de puesta  
en práctica de la invención pero se sobreentiende que estos  
ejemplos se dan con fines ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO 1

15 Una mezcla de unos 40 g de dióxido de silicio ahumado  
en 1100 ml de agua se agita fuertemente hasta que se obtiene  
una suspensión diluída, exenta de aglomerados y sustancialmen-  
te uniforme. Esta suspensión se agita mientras se añade len-  
tamente una solución de 40 g de poli-{dicloruro de{metil-(3-  
20 trimetilamonio)propil)iminio}trimetileno} anhídrido en 300 ml de  
agua. La suspensión resultante se evapora a sequedad a pre-  
sión reducida y el adsorbato residual se seca a vacío durante  
unas 15 horas y se muele para dar unos 85 g de un polvo blan-  
co, esponjoso, fluído y no apelmazable que contiene alrededor  
de 5 % de humedad adsorbida.

25

EJEMPLO 2

1  
5  
10  
15  
Se suspende 122,61 mg. de dióxido de silicio ahumado en 5 ml de agua empleando un agitador a gran velocidad. Se añade lentamente mientras se continúa agitando una solución que contiene 121,1 mg de poli{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno}anhidro en 3 ml de agua. La suspensión lechosa resultante se evapora a sequedad a vacío y el adsorbato residual se seca de nuevo a vacío para dar una composición de sílice ahumada-poli{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno} en forma de un adsorbato pulverulento esponjoso, blanco, fluido y no apelmazable que, después de exponerlo a la atmósfera del laboratorio (con una humedad relativa del 35 % aproximadamente) durante un periodo de 15 horas, conserva totalmente sus características de fluidez y no apelmazamiento.

EJEMPLO 3

20  
25  
Se suspenden 1,34 g de dióxido de silicio ahumado en 60 ml de agua con un agitador a gran velocidad. Se añade lentamente mientras se continúa agitando una solución que contiene 1,34 g de poli-{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio)propil}iminio}trimetileno}anhidro en 30 ml de agua. La suspensión lechosa resultante se agita fuertemente durante media hora aproximadamente y después se evapora a sequedad a vacío y el adsorbato residual se seca de nuevo a vacío para dar apro

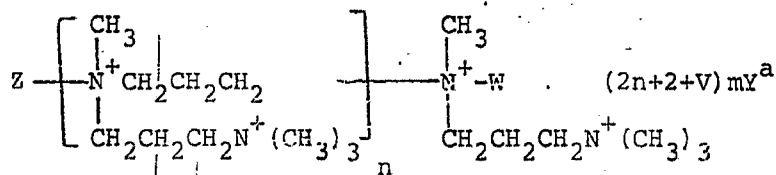
1 ximadamente 2,5 g de una composición de sílice ahumada-poli-  
{dicloruro de{metil-(3-trimetilamonio)propil)iminio}trimetile-  
no} en forma de un adsorbato pulverulento esponjoso, blanco,  
fluido y no apelmazable. Este material se mantiene fluido y  
5 no apelmazable después de exposición prolongada al aire al  
76 % de humedad relativa.

El poli-{dicloruro de{metil(3-trimetilamonio)propil)imi-  
nio}trimetileno} utilizado como componente polimérico secues-  
trador de los ácidos biliares de las composiciones de adsor-  
bato preparadas como se ha descrito en los ejemplos anterior-  
10 es, así como otros polímeros cuaternarios de ioneno y sus sa-  
les farmacológicamente aceptables que también pueden utilizar-  
se como componente polimérico en las composiciones de adsor-  
bato descritas, puede ser sintetizado de acuerdo con diver-  
15 sos procedimientos descritos en las solicitudes de patentes  
estadounidenses copendientes números de serie 570.910, pre-  
sentada el 23 de Abril de 1975 y 462.263, presentada el 19  
de Abril de 1974.

Las estructura química de los componentes poliméricos,  
20 a los que nos referimos en esta memoria y en las reivindica-  
ciones como "polímeros cuaternarios de ioneno" y en los que  
el anión y los grupos terminales pueden variar de acuerdo con  
el procedimiento de síntesis empleado, puede ser representada  
por la siguiente fórmula:

25

---



1  
5  
10  
15  
20  
25

donde n es el número de unidades repetidas del polímero; Y es un anión monovalente o polivalente farmacológicamente aceptable; a es la carga aniónica de Y y m es el recíproco de a; W es propilo, hidroxipropilo, alilo o un alcoxi- propilo tal como etoxipropilo o metoxipropilo o bien W puede ser halopropilo (como cloropropilo, bromopropilo o yodopropilo) que preferiblemente se convierte, por reacción con amoníaco, en un aminopropilo primario o, por reacción con una amina, en un grupo amoniopropilo secundario, terciario o cuaternario, por ejemplo un grupo alquilamoniopropilo como metilamoniopropilo, un grupo dialquilamoniopropilo como dimetilamoniopropilo o un grupo trialquilamoniopropilo como trimetilamoniopropilo y Z es alilo, N-trimetilamoniopropil-N-metil-3-aminopropilo o N-trimetilamoniopropil-N,N-dimetil-3-amoniopropilo o bien Z puede ser halopropilo (tal como cloropropilo, bromopropilo o yodopropilo) que preferiblemente se convierte, por reacción con amoníaco, en un amoniopropilo primario o, por reacción con una amina, en un grupo amoniopropilo secundario, terciario o cuaternario, por ejemplo un grupo alquilamoniopropilo como metilamoniopropilo, un grupo dialquilamoniopropilo como dimetilamoniopropilo o un grupo trialquilamoniopropilo como trimetilamoniopropilo y W es el número de nitrógenos po-

1 sitivamente cargados ( $N^+$ ) en los grupos W y Z.

Pueden introducirse diversos cambios y modificaciones  
en la puesta en práctica de esta invención sin apartarse del  
espíritu y alcance de la misma. En tanto en cuanto estos cam  
5 brios y modificaciones estén dentro de los límites de las rei-  
vindicações del anexo, deben considerarse como parte de es-  
ta invención.

10

15

20

25



1            En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5            1.- Un procedimiento de preparación de una composi-  
ción secuestradora de ácidos biliares, no adhesiva, fluida  
y farmacológicamente aceptable, que contiene un polímero  
cuaternario de ioneno higroscópico, cuyo procedimiento con-  
siste en formar una suspensión sustancialmente uniforme de  
un agregado sólido finamente dividido, insoluble en agua,  
10            con una gran relación de superficie a masa, en una solución  
acuosa de dicho polímero cuaternario de ioneno, separar el  
agua por evaporación de la suspensión resultante y secar el  
adsorbato así producido.

15            2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el polímero cuaternario higroscópico es poli-(dicloruro de  
(metil-(3-trimetilamoniopropil) iminio) trimetileno) y el  
agregado sólido es gel de sílice ahumada.

20            3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el polímero cuaternario es poli (dicloruro de (metil(3-trime-  
tilamoniopropil) iminio) trimetileno), el agregado sólido es  
gel de sílice ahumada y está en una proporción en peso apro-  
ximadamente igual a la del polímero, la masa de agua en que  
se realiza el proceso es de 10 a 50 veces el peso del polí-  
mero, el proceso se realiza con rápida agitación, y el agua  
25            se evapora a presión reducida y a una temperatura compren-  
dida entre 25-40°C.

30            4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el polímero es poli- (dicloruro de (metil-(3-trimetilamonio-  
propil) iminio) trimetileno) y está en una parte en peso en  
unas 8 partes en peso de agua, el agregado sólido es gel

1 de sílice ahumada y está en una parte en peso en unas 25  
partes en peso de agua, el proceso se realiza con rápida  
agitación, se evapora el agua a presión reducida y a una  
5 temperatura inferior a 40°C y se muele el adsorbato re-  
sultante.

5.- Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION SE-  
CUESTRADORA DE ACIDOS BILIARES".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva, que consta de quince pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid, 10 de febrero de 1978

15 BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30