



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			23 JUL. 1979		

(Case VIR. 4)

PATENTE DE INVENCION

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		26014 A/78	24 Julio 1.978		Italia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO8G 59/04; A61K 31/775		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO ANIONICAS, ESTIRENICAS, ACRILICAS O EPOXIDICAS, REBAJADORAS DEL COLESTEROL"

71	SOLICITANTE (ES)
	ETABLISSEMENT TEXCONTOR
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	VADUZ (Liechtenstein)
75	INVENTOR (ES)
	Zemp Hans NIKLAUS
73	TITULAR (ES)
	ETABLISSEMENT TEXCONTOR
74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a resinas de intercambio iónico aniónicas para utilizarse en terapia humana como agentes rebajadores del colesterol.

5 Las resinas de intercambio iónico encuentran empleo esencialmente en el tratamiento de estados patológicos diversos tal como hiperacidez prevención de agotamiento de Na^+ en el tracto gastroentérico, inducción de agotamiento de K^+ , tratamiento de edema nefrótico, pancreático y cardíaco, tratamiento de úlcera, neutralización de acidez gástrica, etc.

10 Obviamente cada estado patológico particular requiere una resina de características químicas especiales, elegidas del grupo constituido por resinas débilmente ácidas, resinas fuertemente ácidas, resinas débilmente básicas y resinas fuertemente básicas, siempre que estas resinas estén exentas de toxicidad frente al organismo humano.

15 El Empleo de resinas de intercambio iónico se ha extendido notablemente en los años recientes al tratamiento de hiperlipemias. Se conoce, en efecto, que con niveles excesivamente elevados de lípidos, que son esencialmente colesterol y triglicéridos, puede desarrollarse la arteriosclerosis prematura en el organismo, con consecuencias tales como infarto cardíaco y trombosis cerebral. Por consiguiente, la hiperlipemia es un vasto problema para el que el fármaco resolutivo todavía no se ha descubierto.

20 Para reducir el colesterol a niveles normales es necesario excluir todos los alimentos que son ricos en éste o en grasas saturadas, y aumentar su elimi-

nación.

Se ha descubierto que las resinas de intercambio iónico de carácter básico actúan de esta segunda forma fijando los ácidos biliares al nivel intestinal, interrumpiendo así el reciclo enterohepático, con la consiguiente pérdida de colesterol.

Para llevar a cabo este método de disminución de colesterol a escala práctica se han producido hasta el presente ciertas resinas de intercambio aniónico básicas conteniendo grupos amínicos y/o amónicos aptos para fijar químicamente los ácidos biliares.

Las resinas preparadas y utilizadas hasta el presente son esencialmente Cholestyramina y Cholestypol. La primera de estas resinas es, esencialmente, una resina de estireno que contiene grupos amónicos cuaternarios reticulados por divinilbenceno, mientras que la segunda es un polímero de N-(2-amino-etil)-1,2-etandiamina con clorometil-oxirano. Si bien desde un aspecto teórico la operación química de estas resinas parece clara y, por consiguiente, claramente determinable desde un punto de vista cuantitativo, en la práctica los resultados obtenidos con éstas han sido mucho peores de lo previsto y pueden mejorarse. En particular, con frecuencia, en contraste con los resultados obtenidos in vitro, estas resinas, cualquiera que sea su naturaleza química, tienen una capacidad excesivamente baja para fijar iones de colato in vivo, debido a lo cual la reducción en la cantidad de colesterol que producen es insignificante, o tienen que utilizarse en dosis muy elevadas que dan lugar a serios efectos secundarios al nivel del tracto gastro-intestinal.

Un remedio obvio a todo esto parecería ser

producir resinas con una concentración superior de grupos
funcionales. Sin embargo, se ha descubierto que rebasando
cierto límite la concentración de los grupos funcionales
básicos de la resina, ya sean fuertes o débiles, su actividad
5 se reduce en vez de aumentar. El presente invento se basa
en el hecho de que ahora se ha descubierto que la actividad
de la resina depende solo en una extensión limitada de la
naturaleza química y número de grupos funcionales básicos
presentes en ésta, mientras que el factor determinante es
10 la "accesibilidad" de los grupos funcionales a las moléculas
de ácido biliar que son sensiblemente todos los compues-
tos de estructura esteroide y, por consiguiente, extrema-
damente voluminosos y de baja movilidad.

La respuesta inmediata al problema tal
15 como se ha expuesto parecerá, por consiguiente, el empleo de
resinas solubles lineales, cuyos grupos funcionales deberán
tener máxima accesibilidad.

Sin embargo, se ha descubierto que las
resinas aniónicas de este tipo poseen, inesperadamente, muy
20 poca actividad debido a que las cadenas lineales, que no
están unidas entre sí, se aglomeran en un ambiente acuoso
motivado, fundamentalmente, a enlaces de coordinación, para
formar un pseudo latiz completamente al azar en el que es
prácticamente imposible que penetren las grandes moléculas de
25 ácido biliar, y por consiguiente, separa la mayor parte de
los grupos activos de la reacción de intercambio iónico.

De igual modo las resinas altamente
reticuladas tienen una actividad muy baja e insuficiente debido
a la formación de un latiz excesivamente estrecho inaccesible
30 a las moléculas de ácido biliar.

De conformidad con el presente invento

se ha descubierto ahora que las resinas de intercambio
aniónicas rebajadoras del colesterol de muy alta actividad
se obtienen produciendo resinas que tienen un grado de re-
ticulación regular que está contenido dentro de límites
5 críticos muy definidos, que son distintos para cada tipo
de resina.

La finalidad de la reticulación regular
de conformidad con el presente invento es formar "mallas"
en el polímero que tienen una abertura esencialmente "co-
10 rrespondiente" al volumen de los ácidos biliares, que de
este modo entran en contacto en el canal alimentario con
el número mas elevado posible de grupos funcionales ac-
tivos.

Como los grupos funcionales de distinta
15 naturaleza química tienen distintos volúmenes y crean, por
consiguiente, un grado distinto de atrición y obstaculación
estérica en el interior de las "mallas", es evidente que
el grado críticamente efectivo de la reticulación será dis-
tinto según la naturaleza química de la resina. Sin embar-
20 go en ningún modo depende^{de} si la resina tiene una estructu-
ra de gel microporosa o macroporosa.

Dicho de otro modo, dado un polímero
lineal de una naturaleza química determinada y con cierto
número de grupos activos básicos, o sea un polímero con
25 determinado poder de intercambio, éste se encuentra provis-
to de una determinada actividad de disminución del coleste-
rol produciendo un grado preciso de reticulación uniforme.
Para obtener este grado de reticulación y, por consiguiente,
la apertura requerida de las mallas formadas en el políme-
30 ro, el monómero reticulante en la mezcla de monómeros que
ha de polimerizarse debe utilizarse en un porcentaje exac-
tamente definido.

Para obtener uniformidad de reticulación y, por consiguiente, un tamaño uniforme de las mallas formadas en el polímero se debe utilizar una velocidad de polimerización muy baja eligiendo apropiadamente el catalizador, la temperatura de reacción, la concentración de monómero en el disolvente de reacción y la concentración del catalizador.

Se ha descubierto que los catalizadores mas apropiados para proporcionar las condiciones de suave polimerización necesarias son peróxidos orgánicos y, en particular, peróxido de lauroilo y benzoilo, Resulta preferible utilizar peróxido de benzoilo debido a que tiene una vida media superior y una mejor pureza y efectividad de iniciación.

Las condiciones críticas bajo las que debe utilizarse dicho catalizador para producir las resinas de conformidad con el invento son:

peróxido de lauroilo

- Acrílico: temperatura 55-65°C; concentración 1-2%
- 20 - Estireno: temperatura 60-70°C; concentración 1-3%
- Epoxi: temperatura 55-65°C; concentración 0,5-1,5%

Peróxido de benzoilo

- Acrílico: temperatura 60-70°C; concentración 0,2-1,5%
- Estireno: temperatura 65-75°C; concentración 0,3-1,5%
- 25 - Epoxi: temperatura 60-70°C; concentración 0,2-1,0%

Se ha descubierto también que ciertas reacciones secundarias no facilmente controlables durante las etapas de los diversos procedimientos pueden dar lugar a ulterior reticulación del látiz polimérico.

Esto puede invalidar el conjunto de la construcción cuidadosa de la resina cuando no se controla

apropiadamente.

En particular, en resinas acrílicas esta reacción indeseable puede tener lugar durante la etapa de amonificación cuando se utilizan poliaminas.

5

En las resinas de estireno la etapa crítica tiene lugar durante la clorometilación. En el caso de resinas epoxi la etapa delicada es la aminación cuando se utilizan poliaminas.

10

Se ha descubierto que pueden impedirse las reacciones parásitas como sigue:

- Acrílica: en la etapa de amonificación, debe utilizarse un gran exceso de poliaminas, hasta 6 a 7 veces la estequiometría.
- Estireno: en la etapa de clorometilación se utiliza un catalizador suave tal como $ZnCl_2$ bajo condiciones de reacción muy suaves, o sea un sistema diluido a baja temperatura (35-40°C).
- Epoxi: En la etapa de aminación se utiliza un exceso de poliamina a baja temperatura (35-40°C).

20

Con respecto a la elección del agente reticulante en teoría todas las moléculas con dos funciones vinílicas que tienen una gran distancia entre ellas pueden utilizarse como agentes reticulantes. En realidad en la práctica se utilizan los siguientes: divinilbenceno, diviniltolueno, divinilxileno, diviniletilbenceno y similares. Se prefiere el divinilbenceno debido a su reactividad y su disponibilidad comercial.

25

30

Ahora se ha descubierto, inesperadamente, que los factores que determinan la actividad rebajadora del colesterol de una resina de intercambio aniónica y esencialmente el tamaño de las "mallas" de reticulación presentes en ésta, son una función de la densidad aparente

en agua y la capacidad de absorción para el agua de la resina, debido a que la actividad máxima para cualquier resina corresponde a una densidad aparente sustancialmente constante y una capacidad de absorción de agua sustancialmente constante.

5

Por consiguiente el presente invento proporciona resinas de intercambio aniónico reticuladas con acción rebajadora del colesterol, presentando una densidad aparente de 0,18 - 0,20 g de material seco/cc, con una capacidad

10

de absorción de agua de 69-73% en peso. Este valor único y constante corresponde para cada resina a combinaciones determinadas de poder de intercambio y grado de reticulación (elegido dentro de una gama crítica y exactamente definida), y que puede así fijarse de forma

15

no ambigua para cada resina. para los fines del presente invento se ha determinado la densidad aparente en agua y en lo sucesivo debe entenderse determinada con el método siguiente:

20

Se deja en 150-200 cc de agua, durante 24 horas 20 gramos de resina seca (secada a 40°C en un horno de vacío hasta que su peso es constante), agitándose ocasionalmente. Luego se transfiere la resina a una columna de vidrio que se gradúa exactamente y se proporciona con un deflector poroso.

25

Luego se expande el lecho de resina en contracorriente y a continuación después que deposita el agua se descarga a la velocidad de 10 volúmenes por volumen de resina hasta que queda una cabeza de 1 a 2 cm sobre la resina.

30

Después de permanecer durante 20 minutos se determina el volumen de la capa de resina. Esta medi-

ción se repite dos o tres veces sobre la misma muestra de modo que el error esté contenido dentro del 1%. La densidad viene dada por la relación del peso en seco de la resina frente a su volumen agua.

5 Para los fines del presente invento la capacidad de absorción de agua de la resina debe entenderse siempre como determinada con el método siguiente:
3 g de resina, secada hasta peso constante a una temperatura de 40°C en un ambiente de presión reducida, se exponen
10 sobre un disco de vidrio a una atmósfera saturada con humedad a 25°C hasta que no existe mas aumento de peso.

El agua absorbida se expresa como un porcentaje del peso total. La actividad de disminución del colesterol de las resinas se determinó en vitro con el método
15 siguiente:

Se disponen en un matraz cónico 20 cc de solución de colato sódico de 2 mg/cc de concentración en una solución 0,02 molar de un tampón de fosfato (PH 6)

20 Al matraz se adiciona 1 cc de H₂O y 30 mg de resina. Después de agitarse durante cinco minutos a 25°C se filtra el contenido y el ácido cólico no fijado se determina por medio de un método espectrofotométrico después de reaccionar con ácido sulfúrico (Kier y col. J. Chim. Invest 40, 755, 1952).

25 La actividad viene dada por el colato sódico fijado durante el tiempo considerado. Se prepararon algunas decenas de resinas de estireno, acrílicas y epoxídicas presentando distinto poder de intercambio y grados de reticulación.

30 Utilizando los métodos anteriores se determinó para cada resina la densidad aparente, la absorción de agua y

la actividad. La actividad máxima se obtuvo constantemente con resinas con una densidad aparente de 0,8 a 0,20 g de material seco/cc y una capacidad de absorción de agua de 69 al 73% en peso.

5 Con este método se determinó la gama crítica de poder de intercambio y reticulación entre la que es posible obtener una actividad rebajadora del colesterol muy elevada para cualquier tipo de resina. Utilizando el mismo método se estableció que en realidad
10 todas las resinas conocidas hasta el presente, y que tienen una actividad absolutamente insuficiente para poder considerarse como un medio efectivo rebajador del colesterol, presentan una densidad aparente en agua que se encuentra fuera de los límites de 0,18 a 0,20 g de material seco/cc,
15 y en particular una densidad y absorción de agua que indica una reticulación pobre no uniforme (tipo Cholestyramina) o una reticulación excesiva y no uniforme (tipos de resina Lewatit MP 500 y Cholestypol).

El fuerte poder de intercambio y el poder total de intercambio se determinaron también para cada resina.
20

El fuerte poder de intercambio se determinó con el método siguiente: se convierten 10 g de resina seca al OH^- filtrando una solución de NaOH acuosa al 5%
25 hasta que los iones de Cl^- no se encuentran en el eluato. Luego se lava abundantemente la resina con agua hasta neutralidad. Se reconvierte la forma OH^- a Cl^- filtrando 400 cc de una solución de NaCl acuosa al 10%, lavándose luego con 1000 cc de H_2O . Se titula la base contenida
30 en el aluato con HCl 0,1 N, utilizándose 1 cc de HCl correspondiente a 0,01 miliequivalentes (meq) por gramo.

El poder de intercambio total se determina con el método siguiente:

5 Se tratan 10 g de resina, convertida en la forma OH y de amina libre tal como se ha descrito en el método precedente, con 100 cc de HCl 1N y luego se lava con agua hasta neutralidad.

Se titula el HCl del eluato con NaOH 0,1N utilizando rojo de metilo como indicador.

10 El poder de intercambio total de la resina se ofrece con el número de miliequivalentes de ácido no encontrado en el eluato dividido por 10. Los valores críticos que se determinaron para los tipos mas comunes de resinas de intercambio aniónico según el invento considerados necesarios para obtener un elevado poder de disminución del colesterol son como sigue:

15

Resinas de estírol con grupos amino y amonio

Fuerte poder de intercambio meq/g	2,8 - 4,0
Poder de intercambio total meq/g	2,8 - 4,0
Reticulación %	1,5 - 2,5

20

Resinas acrílicas con grupos de amino y amonio

Fuerte poder de intercambio meq/g	2,0 - 3,0
Poder total de intercambio meq/g	2,5 - 8,0
Reticulación %	10 - 12

25

Resinas epoxi con grupos de amino y amonio

Fuerte poder de intercambio meq/g	2 - 5
Poder total de intercambio meq/g	10 - 12,5
Reticulación %	3 - 4

30

En el caso de resinas epoxi el término "reticulación" indica, obviamente, solo la reticulación motivada por el agente reticulante, y la motivada por la amina se ignora.

A continuación se ofrecen, únicamente a título de ejemplo, algunos ejemplos prácticos de resinas rebajadoras del colesterol.

EJEMPLO 1.

5 Preparación de una resina acrílica microporosa (AP2)

Se suspende por agitación en una solución acuosa conteniendo 20% de gelatina en peso una mezcla constituida por 33 partes de nitrilo acrílico, 16 partes de acrilato metílico, 10 partes de divinilbenceno técnico (concentración al 60%), 1 parte de peróxido de benzoylo y 40 partes de tolueno.

Se adiciona a la suspensión 1 parte de bentonia.

15 Se calienta la suspensión durante 40 horas a 65°C.

El polímero así obtenido, que adopta forma de perlas opacas, se lava cuidadosamente de los residuos de la solución dispersante. Luego se separa el agente de porosidad mediante destilación de vapor y luego se seca el polímero.

20 Se trata 1 parte de polímero con 5 partes de etilendiamina durante 10 horas a 130°C. Después del enfriamiento se separa la amina en exceso mediante lavado repetido con agua. Se sumerge el producto obtenido en 25 50 partes de H₂O y 50 partes de Na₂CO₃, se enfria a 0°C y se trata con 400 partes de CH₂Br durante 5 horas bajo agitación.

30 Por último se filtra, se lava con H₂O y luego se pone en forma de cloruro en una columna de filtración mediante filtrado lento de 1000 partes de una solución acuosa de NaCl al 5%.

Se obtiene una resina que tiene las características siguientes:

	- Reticulación	10%
	- Fuerte poder de intercambio	2,1 meq/g
5	- Poder total de intercambio	6,2 meq/g
	- Capacidad de absorción de H ₂ O	71%
	- Densidad aparente	0,186 g/cc
	- Actividad	18 ± mg/ colato fijado
10	- amina	tipo terciario + cuaternario

EJEMPLO 2.

Preparación de una resina acrílica estandar (AP1)

Una mezcla constituida por 55 partes de nitrilo acrílico, 26,5 partes de acrilato de metilo, 18,3 partes de divinilbenceno técnico (60%) y 0,2 partes de peróxido de benzilo se suspende mediante agitación en una solución acuosa conteniendo gelatina al 20% en peso. Se adicionan 2 partes de bentonita a la suspensión. Se calienta la suspensión durante 40 horas a 70°C.

El polímero obtenido de este modo se lava, se amonifica, se convierte en cuaternario y se le da forma de cloruro como en el ejemplo anterior.

Se obtiene una resina que tiene las características siguientes:

25	- Reticulación	11%
	- Poder de intercambio fuerte	21,1 meq/g
	- Poder total de intercambio	6,1 meq/g
	- Capacidad de absorción de H ₂ O	70,4%
	- Densidad aparente	0,192 g/cc
30	- Actividad	18 ± 0,4 mg/colato fijado
	- Amina	tipo terciaria + cuaternaria.

EJEMPLO 3

Preparación de una resina de estireno estandard (S₁)

Una mezcla constituida por 96,5 partes de estireno, 2,5 partes de divinilbenceno técnico (60%) y 1,0 parte de peróxido de benzoilo se suspende por agitación en una solución acuosa conteniendo gelatina al 15% en peso.

Se adicionan 0,7 partes de bentonita a la suspensión.

Se calienta la suspensión durante 40 horas a 70°C.

El polímero así obtenido se lava cuidadosamente del residuo de la solución dispersante y se seca.

Luego se clorometila la totalidad del producto con monocloroeter (200 partes) y cloruro de zinc (65 partes) después de expanderse en dicloroetano (300 partes), calentándose la mezcla durante 7 horas a 35°C.

Por último se amina el intermediario con trimetilamina (180 partes de solución acuosa al 40%) a 45°C durante 6 horas. Se obtiene una resina con las características siguientes:

- Reticulación	1,5 %
- Fuerte poder de intercambio	3,3 meq/g
- poder total de intercambio	3,3 meq/g
- Capacidad de absorción de H ₂ O	71,7 %
- Densidad aparente	0,180 g/cc
- Actividad	15 ± 0,4 mg/colato fijado
- Amina	tipo cuaternario

EJEMPLO 4

Preparación de una resina de estireno estandard (S₂)

Una mezcla constituida por 95 partes de

estireno, 3,5 partes de divinilbenceno técnico (concentración al 60%) y 0,7 partes de peróxido de benzoilo se suspende por agitación en una solución acuosa conteniendo gelatina al 15% en peso.

5 A la suspensión se adicionan 0,7 partes de bentonita.

Se calienta la suspensión durante 40 horas a 70°C.

10 Se lava el polímero obtenido, se seca, se clorometila y se amina como en el ejemplo 3.

Se obtiene una resina que tiene las características siguientes:

- Reticulación	2,1%
- Fuerte poder de intercambio	3,3 meq/g
15 - Poder total de intercambio	3,3 meq/g
- Capacidad de absorción de H ₂ O	71,5%
- Densidad aparente	0,195 g/cc
- Actividad	15 ± 0,4 mg/colato fijado
20 - Amina	tipo cuaternario

EJEMPLO 5.

Preparación de una resina epoxi standard (E₄)

25 Una mezcla constituida por 93,3 partes de epiclorhidrina, 6,5 partes de divinilbenceno técnico (concentración del 60%) y 0,2 partes de peróxido de benzoilo se suspende mediante agitación en una solución acuosa que contiene gelatina al 20% en peso.

La suspensión se calienta a 65°C durante 40 horas.

30 El polímero así obtenido se lava cuidadosamente del residuo del sistema dispersante y se

seca.

Luego se trata el conjunto de polimero con 100 partes de etilendiamina y 40 partes de escamas de NaOH a 65°C durante 10 horas bajo agitación. Se lava el producto obtenido con agua para separar el exceso de amina y luego se sumerge en 50 partes de H₂O y 50 partes de Na₂CO₃ y se trata con 500 partes de CH₃Br durante 5 horas a 0°C bajo agitación. Por ultimo se filtra, se lava con agua y luego se pone en forma de cloruro en una columna de filtración mediante el filtrado lento de 1000 partes de una solución acuosa al 5% de NaCl.

Se obtiene una resina que tiene las características siguientes:

- Reticulación	4%
- Fuerte poder de intercambio	2,1 meq/g
- poder total de intercambio	10,5 meq/g
- Capacidad de absorción de H ₂ O	69,5%
- Densidad aparente	0,180 g/cc
- Actividad	12 ± 0,8 mg/colato fijado
- Amina	tipo terciario + cuaternario

EJEMPLO 6.

Preparación de una resina epoxi estándar (E₃)

Una mezcla constituida por 94,8 partes de epiclorhidrina, 5 partes de divinilbenceno técnico (concentración del 60%) y 0,2 partes de peroxido de benzoilo se suspende mediante agitación en una solución acuosa conteniendo 20% en peso de gelatina.

Se calienta la suspensión a 65°C durante 40 horas.

Se lava el polimero así obtenido, se amina y se convierte en cuaternario como en el ejemplo prece-

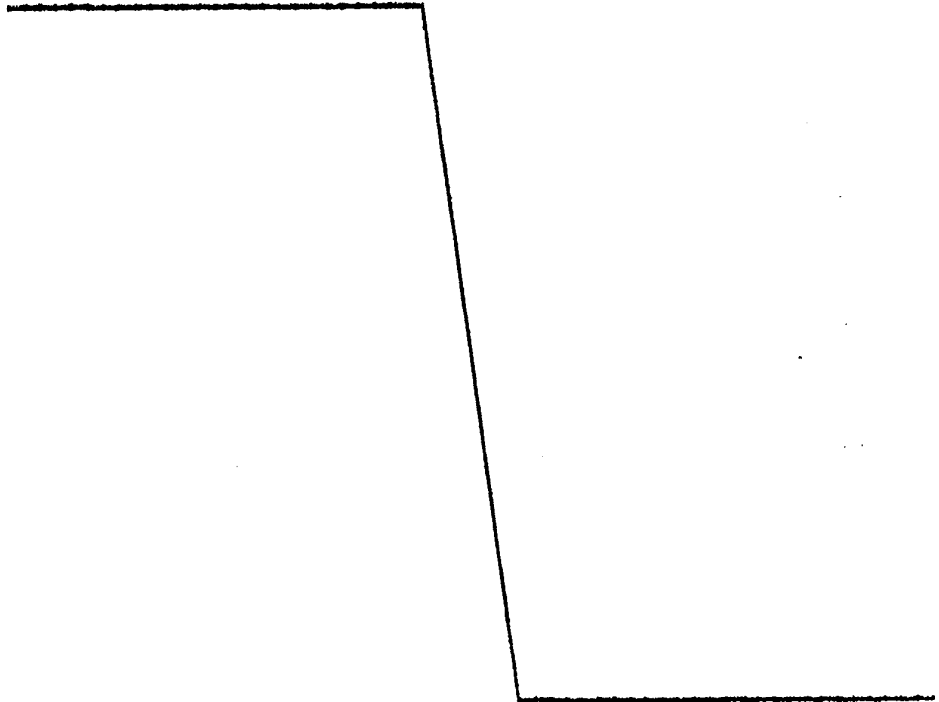
dente.

Se obtiene una resina que tiene las características siguientes:

	- Reticulación	3%
5	- Fuerte poder de intercambio	2,3 meq/g
	- Poder total de intercambio	10,9 meq/g
	- Capacidad de absorción de H ₂ O	70,5%
	- Densidad aparente	0,180 g/cc
	- Actividad	12 ± 0,8 mg/colato fijado
10	- Amina	tipo terciario + cuaternario

Para mayor claridad los datos característicos de las nuevas resinas se resumen en la tabla siguiente, comparados con los mismos datos para la mayor parte de resinas disponibles desde hace algunos años.

15



Nombre de la resina Colestiramina Lewatit MP 500 Lewatit MP 62 IRA 458 tert. + Cholestypol sec. +
 Tipo de resina Estireno cuat. Estireno cuat. Estireno terc. Acrilica cuat. Epoxi terc. + cuat.

Reticulación	2	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Fuerte poder de intercambio, meq/g	2,9	3,6	-	3,6	4,5	4,5
Poder total de intercambio, meq/g	2,9	3,6	4,2	4,3	12,3	12,3
Capacidad de absorción de H ₂ O %	> 65	36	28	61	> 65	> 65
Densidad aparente g/cc	0,047	0,275	0,280	0,34	0,070	0,070
Actividad mg/colato fijado	8 ± 0,8	6 ± 0,8	5 ± 0,8	8 ± 0,8	6 ± 0,8	6 ± 0,8

Nombre de la resina
 Tipo de la resina

	AP 2	AP 1	S ₁	S ₂	E ₄	E ₃
	tert. + quat. acrílica	tert. + quat. acrílica	cuat. estirénica	cuat. estirénica	tert. + quat. epoxídica	tert. + quat. epoxídica

Reticulación	10	11	1,5	2,1	4	3
Fuerte poder de intercambio meq/g	2,1	2,1	3,3	3,2	2,1	2,3
Poder de intercambio total meq/g	6,2	6,1	3,3	3,2	10,5	10,9
Capacidad de absorción de H ₂ O %	71	70,4	71,7	71,5	69,5	70,5
Densidad aparente g/cc	0,186	0,192	0,180	0,195	0,180	0,180
Actividad mg/colato fijado	18 ± 0,4	18 ± 0,4	15 ± 0,4	15 ± 0,4	12 ± 0,8	12 ± 0,8

La actividad rebajadora del colesterol de las nuevas resinas de conformidad con el invento se examinó también "in vivo".

5 Para examinar el efecto rebajador del colesterol "in vivo" de las diversas resinas se utilizaron las pruebas siguientes:

- 1) Su acción sobre la hipercolesterolemia producida mediante una dieta enriquecida en colesterol en la rata y en el conejo
- 10 2) Su acción sobre la excreción fecal de los ácidos biliares en el perro.

- 1) Para inducir hipercolesterolemia en las ratas los animales se mantuvieron bajo una dieta de conformidad con Nath y colaboradores (J. Nutrit 67,289, 1959) conteniendo:
15 caseína desvitaminizada 20%
dl-metionina 0,4%
Mezcla salina Hegsted 4%
sacarosa 49,1%
colesterol 1%
20 ácido cólico 0,5% y vitaminas.

Para inducir hipercolesterolemia en conejos se administró 1 g día/animal de colesterol por medio de una sonda gástrica. Cada especie animal estuvo constituida
25 por 84 animales macho, o sea ratas de la especie Sprague-Dawley con un peso medio de 200 g y conejos de Nueva Zelanda de 3 kg, divididos en 12 grupos de 7 animales cada uno. Todos los animales se pusieron en un estado de hipercolesterolemia por medio de una dieta. Un grupo se dejó sin tratamiento, mientras que los otros 11 grupos se trataron con 0,5
30 g/kg de una de las resinas durante 30 días.

Las resinas se disolvieron o suspendieron en mucilago de goma arábica al 10%. Al grupo testigo solo se administro mucilago de goma arabiga. El día trigésimo del tratamiento se sacrificaron todos los animales y se midió el total de colesterol plasmático en la sangre recogido de las arterias carótidas (Pearson y colegas J. Chim. Endocrin. Metabolism 12, 1245, 1952).

5

2) Para evaluar la excreción fecal de los ácidos biliares se utilizaron 48 perros sabuesos machos con un peso de unos 84 kg y se dividieron en 12 grupos de 4 animales cada uno. Todos los animales se mantuvieron bajo dieta y vivencia estandard y, con la excepción de un grupo testigo de perros, a todos los grupos se administró, además de su dieta, 2 g/kg/día de una de las resinas

10

durante 25 días. El día 26 a partir del inicio del experimento se determinaron los ácidos biliares en las heces de los perros, que se dejaron en ayunas durante 12 horas en una jaula metabólica (Grundy y colegas, J. Lipid Res. 6, 397, 1965; Makita y colegas, Ann. Biochem. 5, 523, 1963; Forman y colegas, Clin, Chem. 14, 348, 1969).

15

20

Las tablas 1 y 2 resumen los resultados obtenidos en las ratas y conejos sometidos a un estado de hipercolesterolemia mediante dieta, y tratados con las diversas resinas examinadas.

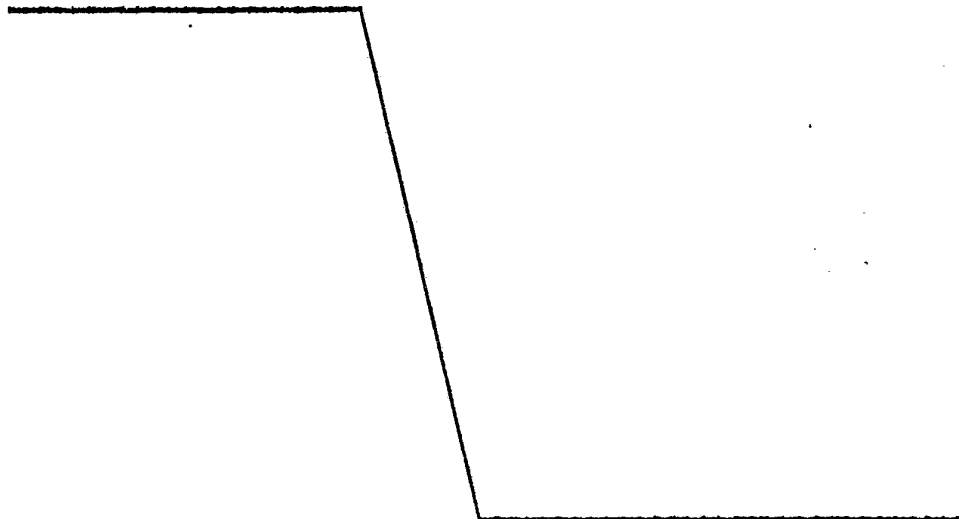
25 El efecto rebajador del colesterol de las resinas administradas oralmente en dosis "in vivo" igual-peso concordaron sustancialmente con los resultados "in vitro".

30 A esto respecto se encontró que de nuevo en este caso las resinas con una densidad aparente en agua de 0,18 a 0,20 g de material seco/cc y una capacidad de absorción de agua de 69 a 73% en peso del peso del polime-

ro tienen un efecto rebajador del colesterol tanto en ratas como en conejos, que es sorprendentemente superior al siempre obtenido con otras resinas. Las diferencias con respecto a resinas conocidas son todas altamente notables (p>0,01).

La Tabla 3 muestra los valores de excrección de ácido biliar para perros tratados con 2 g/kg/día de las diversas resinas.

puede apreciarse claramente que administrando las resinas preparadas de conformidad con el presente invento se produce un aumento considerable en la excreción fecal de ácido biliar con respecto al obtenido con las mejores resinas que se encuentran actualmente en el comercio. Existen diferencias altamente notables (P>0,01) entre los valores de ácido biliar excretados con las heces después de la administración de AP₂, AP₁, S₁, S₂, E₄ y E₃ y los valores obtenidos con las otras resinas.



T A B L A 1

Valores totales de colesterol sérico en ratas sometidas a una
dieta de Nath durante 30 días y tratadas con diversas resinas

		Testigos Colestira- Lewatit IRA 458 Cholestypol												
		mina		MP 500 MP 62		AP 2		AP 1		S 1 S 2 S 3				
no de ratas		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
mg %		281	120	176	197	131	123	94	91	84	80	112	114	
		± 16,8	± 6,2	± 12,4	± 13,9	± 7,3	± 5,8	± 4,3	± 4,3	± 3,7	± 3,9	± 5,1	± 5,3	

T A B L A 2

Valores totales de colesterol sérico en conejos sometidos a una dieta de colesterol enriquecido durante 30 días y tratados con diversas resinas

		Testigos	Colestira- mina	Lewatit MP 500	Lewatit MP 62	IRA 458	Cholestypol	AP ₂	AP ₁	S ₁	S ₂	E ₄	E ₃
Nº de conejos	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
mg %	689	204	488	541	356	210	151	139	128	131	196	198	
	$\pm 21,4$	$\pm 5,1$	$\pm 15,6$	$\pm 17,8$	$\pm 16,5$	$\pm 4,2$	$\pm 3,7$	$\pm 3,5$	$\pm 3,6$	$\pm 4,2$	$\pm 6,1$	$\pm 7,2$	

T A B L A 3

Excreción fecal de ácidos biliares en perros sometidos a
tratamiento durante 25 días con diversas resinas

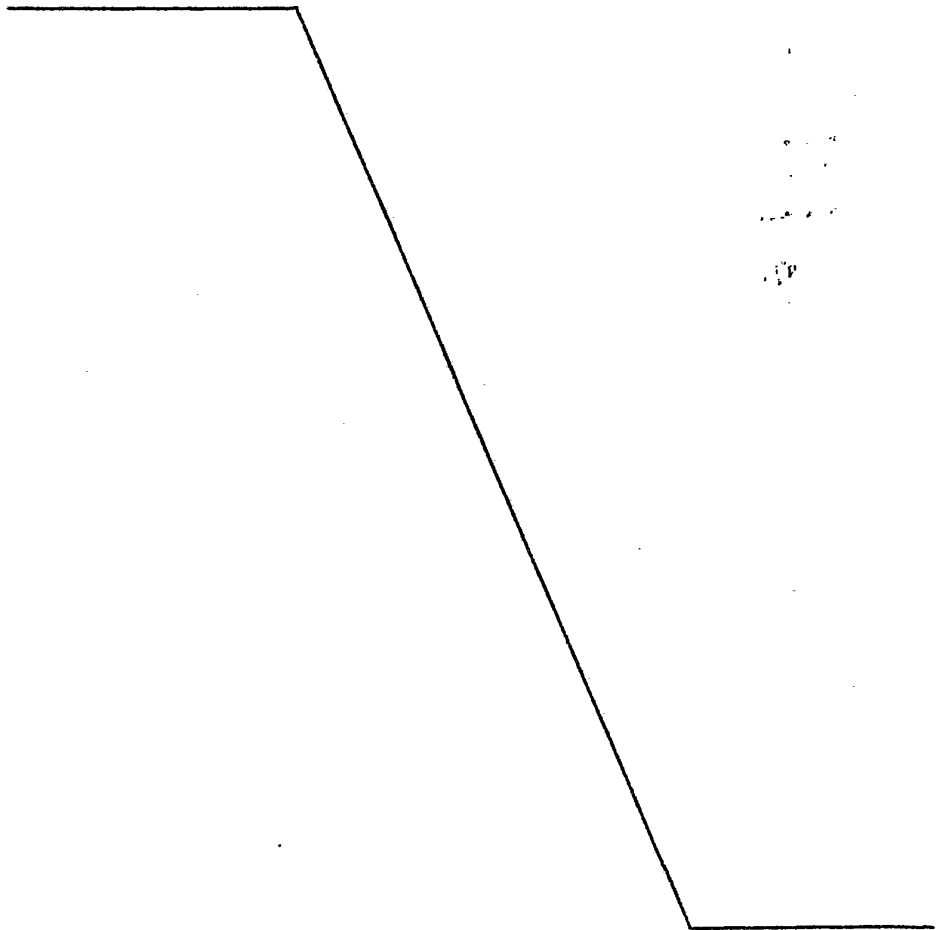
	Testigos	Colestira- mina	Lewatit MP 500	Lewatit MP 62	Lewatit IRA 458	Cholestypol	AP 2	AP 1	S 1	S 2	E 4	E 3
no de perros	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
mcg/g de heces	678	2310	1210	984	1415	2152	2705	2744	2751	2695	2587	2548
	± 39	± 101	± 81	± 47	± 53	± 94	± 114	± 118	± 117	± 109	± 102	± 106

Los datos expuestos demuestran claramente que las nuevas resinas, independientemente de la naturaleza química de la matriz y su forma física (microporosa, macroporosa o gel) pueden enlazar electivamente los ácidos biliares y pueden proporcionar un efecto rebajador del colesterol cuando se administraron oralmente, que es de una extensión superior al obtenido con cualquier resina utilizada hasta el presente.

5

10

= . =



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5 1.- Un procedimiento para producir resinas de intercambio ionico anionicas estirenicas acrilicas o epoxidicas atoxicas rebajadoras del colesterol, caracterizado porque se polimeriza a baja velocidad una mezcla de monomeros conteniendo un porcentaje critico de monomero de
10 reticulacion en presencia de un catalizador de polimerizacion constituido por un peróxido orgánico a concentración del 0,2 al 3%, siendo el agente de reticulación un compuesto divinílico en un porcentaje de 1,5 a 12%, y conduciéndose el proceso a una temperatura de polimerización de 50º a
15 80ºC.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el peróxido orgánico que participa en la reacción es peróxido de benzoilo o peróxido de lauroilo.

20 3.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cuando para su polimerización se utiliza un compuesto divinílico este es divinilbenceno.

25 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cuando se producen el tipo de resinas poliestirénicas, el estireno que participa en la reacción se polimeriza con 1,5 a 2,5% de compuesto divinílico (100%) en presencia de una concentración de 1 a 3% de peróxido de lauroilo como catalizador, a
30 una temperatura de 60 a 70ºC, o bien en presencia de una concentración de 0,3 a 1,5% de peroxido de benzoilo como catalizador, a una temperatura de 65 a 75ºC.

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque cuando se produce el tipo de resinas acrílicas, los monómeros acrílicos que participan en la reacción se polimerizan con 10 a 12% de compuesto divinílico (100%) en presencia de una concentración de 1 a 2% de peróxido de lauroilo como catalizador, a una temperatura de 55 a 65°C, o bien en presencia de una concentración de 0,2 a 1,5% de peróxido de benzoilo como catalizador a una temperatura de 60 a 70°C.

10 6.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque cuando las resinas son de tipo epoxi se polimeriza epíclorhidrina con 3 a 4% del citado compuesto divinílico (100% en presencia de una concentración de 0,5 a 1,5% de peróxido de lauroilo como catalizador, a una temperatura de 55 a 65°C, o bien en presencia de una concentración de 0,2 a 1,0% de peróxido de benzoilo como catalizador, a una temperatura de 60 a 70°C.

15 7.- Un procedimiento de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en cualquier opción se obtienen resinas intercambiadoras que tienen una densidad aparente en el agua de 0,18 a 0,20 g de material seco/cc y una capacidad de absorción de agua de 69 a 73% en peso del peso de polímero, con un índice de reticulación del 1,5 - 2,5% y un poder de intercambio de 2,8 - 4,0 meq/g.

20 8.- Un procedimiento para producir resinas de intercambio iónico aniónicas estirénicas, acrílicas o epoxídicas rebajadoras del colesterol.

30 según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 23 Julio 1979

p.a.

JESUS PICAZO
P. P.



Firmado: JESUS PICAZO

mc.