



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	<b>487019</b>	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		<b>18 DIC. 1979</b>	

(CASE S 31)

**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.

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
3631 A/78	21 Diciembre 1978	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	B01J 1/08; A61K 31/775	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE RESINAS DE INTERCAMBIO ANIONICO ACTIVADAS Y ATOXICAS CON ACIDOS FENOXIPROPIONICOS"

71 SOLICITANTE (S)
ALFA FARMACEUTICI S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Ragazzi del '99, nº 5 - 40133 BOLOGNA (Italia)

72 INVENTOR (ES)
Valerio BORZATTA, Manlio CRISTOFORI y Angelo BRAZZI.

73 TITULAR (ES)
ALFA FARMACEUTICI S.p.A;

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

**POOR  
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos productos dotados de actividad biológica, capaces de reducir el contenido de colesterol y triglicéridos en la sangre.

5.

La génesis de muchas enfermedades del sistema cardiovascular se considera conectada, directamente, a elevados contenidos de triglicéridos y colesterol en la sangre.

10.

Por consiguiente se han propuesto muchos farmacos capaces de reducir los elevados contenidos de colesterol y triglicéridos en la sangre a valores normales.

15.

Entre estos farmacos se conocen y se han comercializado ampliamente algunos productos cuya estructura puede referirse a la del ácido fenoximetilpropiónico. En particular se ha comercializado ampliamente el éster etílico del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico (Clofibrato) y el éster isopropílico del ácido 2- $\overline{4}$ -(p-clorobenzoil)fenoxi $\overline{7}$ -2-metil-propiónico (Procetofene).

20.

En la práctica terapéutica también se han utilizado algunas resinas aniónicas (Colestiramina, Colestipol, etc.), que, administrados en forma de suspensión acuosa, promueven, indirectamente, la reducción del colesterol hemático a través de un mecanismo que comprende el hecho de que dichas resinas inmovilizan los ácidos biliares presentes en la parte entérica del tracto digestivo y forman complejos irreversibles insolubles que se eliminan finalmente mediante las heces.

25.

Estos tipos de resinas y las aplicaciones

30.

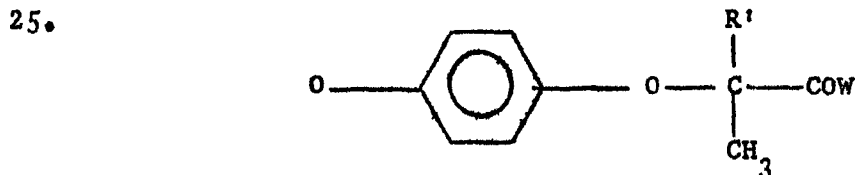
terapéuticas correspondientes se describen en las patentes británicas nº. 929.391 y Nº. 1.286.949.

5. En la solicitud de patente alemana nº. 2.151.510 se describen algunas mezclas mecánicas de resinas aniónicas fuertes atóxicas con compuestos del tipo antes citado (Clofibrato). Estas mezclas muestran una actividad hipocolesterolemica superior a las actividades de los dos componentes de la mezcla.

10. Se ha descubierto, y ello constituye la base del presente invento, que las resinas aniónicas atóxicas, salificadas con ácidos con una estructura referible a la del ácido fenoximetilpropiónico son efectivas en rebajar y reducir drásticamente hasta valores normales las cantidades excesivas de colesterol y lípidos presentes en la sangre.

15. La efectividad terapéutica de los productos objeto de este invento es sorprendentemente muy superior a la de las mezclas reivindicadas en la solicitud de patente alemana antes citada.

20. El objeto del presente invento son nuevos productos constituidos por resinas aniónicas atóxicas salificadas con ácidos correspondientes a la fórmula general siguiente :



30. en donde :

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo de alquilo

con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo de hidroxialquilo con 1 a 3 átomos de carbono ;

5. R representa un átomo de cloro ó un grupo elegido entre p-clorobenzoilo, p-bromobenzoilo y p-fluorobenzoilo;
10. W representa un grupo elegido entre OH,  $-N(R''')$ -CH(R'')- $-(CH_2)_n$ -COOH y  $O-CH_2-COOH$ , en donde n representa un número de 0 a 5, R'' representa un átomo de hidrógeno, un bencilo, un fenilo o un fenilo sustituido por un grupo OH, un alquilo inferior, un alcóxilo inferior y un grupo de hidroxialquilo inferior, (el término "inferior" indica 1 a 4 átomos de carbono) y R''' representa un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior.

15. Algunos de los ácidos abarcados por la fórmula general anterior son nuevos y constituyen el objeto de la solicitud de la patente italiana nº 3630 A/78 depositada el 21 de diciembre de 1.978.

20. Las resinas que pueden utilizarse para preparar los productos de conformidad con el presente invento son polímeros sintéticos atóxicos que tienen un esqueleto polimérico, que es de tipo estirénico o acrílico y está reticulado; son inertes frente a las enzimas digestivas, tienen un peso molecular superior a 1000 y contienen
25. grupos amínicos ionizables capaces de autoligarse a los ácidos biliares. Se sabe que el esqueleto polimérico de dichas resinas se obtienen polimerizando monómeros estirénicos o acrílicos en presencia de agentes reticulantes en cantidades que varían según el grado de reticulación deseado (de 1 a 75% de agente reticulante).
- 30.

Los grupos amínicos ionizables son

grupos amínicos capaces de formar sales amónicas sustituidas por reacción con ácidos, y sales amónicas cuaternarias por reacción con agente cuaternizantes.

Por consiguiente los polímeros que han de

5. utilizarse en la preparación pueden adoptar forma básica (como aminas primarias, secundarias y terciarias), forma de hidróxidos amónicos o forma de sales amónicas cuaternarias por reacción con ácidos. Los grupos amónicos cuaternarios tienen la fórmula  $R_3N^+X^-$  en donde los R, iguales o distintos entre sí, representan átomos de hidrógeno o grupos de alquilo o hidroxialquilo con 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, 2-hidroxietilo.  $X^-$  representa un hidroxilo o un anión de un ácido fisiológicamente aceptable tal como
10. cloruro, sulfato, fosfato (mono-, di- o tribásico), bicarbonato, carbonato, formiato, acetato, maleato, ascorbato, fumarato, aniones de aminoácidos tal como aspartato, o polímeros rellenados con iones de sacarina.
- 15.

Las resinas apropiadas para la preparación

20. de los productos del presente invento pueden hallarse en el mercado, en forma aniónica, bajo las siguientes marcas : Allasion, Amberlite, Chempro, De-Acidite, Diaion, Dowex, Duolite, Imac, Ionac, Kastel, Lewatit, Liquonex, Mykion, Permutit, Wofatit, Zeo-Karb, Zerolit.

25. Otras resinas son de tipo celulósico, convenientemente tratadas según técnicas conocidas con el fin de introducir grupos reactivos, y de tipo polisacárido, de preferencia dextrano (poli-alfa 1,6 glicano), obtenido de sacarosa a través de métodos microbiológicos
30. y subsiguientemente reticulados mediante un tratamiento con epíclorhidrina (Sephadex, Secholex).

Las resinas apropiadas son las modificadas de modo que contengan grupos amínicos libres o sustituidos.

- Las resinas que pueden utilizarse de conformidad con el presente invento muestran la característica de autoligarse permanentemente a los ácidos biliares.
- 5.

- Las resinas preferidas son las que se encuentran en el mercado con la marca "Dowex 1". Estas son resinas pliestirénicas reticuladas con divinilbenceno, en forma de sales amónicas cuaternarias disponibles en el mercado con distintos grados de reticulación. Se prefieren las resinas "Dowex 1X2" (o sea que contienen 2% de divinilbenceno como agente reticulante) en forma de cloruros.
- 10.

- Otras resinas preferidas son las que se encuentran en el mercado con la marca "Sephadex DEAE y QAE" que son resinas dextránicas reticuladas y eterificadas respectivamente con grupo dietilamino-etilo o grupo 2-hidroxi-propildietilamino-etilo.
- 15.

- El objeto del presente invento son tanto resinas salificadas, en donde el grado de salificación alcanza el valor máximo de la capacidad de intercambio de la resina, como resinas en donde la salificación se limita a una fracción de su capacidad de intercambio.
- 20.

- Se ha descubierto que las resinas salificadas al 2% y aún a porcentajes inferiores (tal como, por ejemplo al 0,7%) proporcionan resultados satisfactorios.
- 25.

- Las resinas salificadas del presente invento pueden utilizarse como fármacos, administrables por vía oral, para reducir el contenido de colesterol y lípidos en la sangre. La dosis diaria mínima efectiva administrable al hombre es de alrededor de 10 g. Sin embargo, debido al bajo grado de toxicidad de las resinas salificadas
- 30.

de este invento, es posible administrar dosis diarias aún superiores. La dosis preferida está comprendida entre 12 y 30 g.

- Las resinas salificadas de conformidad con este invento pueden administrarse en forma de preparados farmacéuticos convencionales tal como jarabes, suspensiones, etc., conteniendo aditivos como : excipientes, agentes conservadores, lubricantes, estabilizadores, agentes amortiguadores, agentes emulgentes, sales aptas para modificar la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y edulcorantes.
5. a) Método para activar la resina  
Se lava la resina aniónica, siguiendo el orden expuesto, con ácido clorhídrico acuoso 0,1N, agua destilada y solución de hidróxido sódico 0,1N. El lavado se lleva a cabo suspendiendo la resina en el líquido de lavado, decantando la resina y eliminando el sobrenadante. La secuencia de lavados se repite tres veces. La resina se lava de nuevo con ácido clorhídrico 0,1N y luego con agua destilada hasta reacción neutra. La resina lavada se mantiene en estado húmedo hasta el empleo. El método de activación puede llevarse a cabo también con ácidos distintos del ácido clorhídrico.
10. b) Método para salificar la resina  
Se llena una columna cromatográfica de 1 cm de diámetro hasta una altura de 2 cm con la resina aniónica lavada tal como se ha descrito antes en a). La capacidad de intercambio máxima puede calcularse a partir del volumen de la resina y de la capacidad de intercambio específico de la resina.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

El ácido que ha de salificarse con la resina se resuelve en una cantidad equivalente de solución de hidróxido sódico 1N y se vierte la solución en la columna.

5. Se eluye el sistema con agua destilada hasta la ausencia de aniones.  
La resina así salificada puede utilizarse en forma húmeda, como se obtiene de la reacción de salificación, o puede diluirse obteniéndose así una suspensión, o puede secarse y mantenerse en forma seca.
10. c) Determinación del grado de salificación de grupos básicos de la resina  
Se alimenta en una columna cromatográfica una suspensión acuosa de una resina aniónica, activada como se ha descrito en a) y se trata con una solución del ácido que ha de salificarse con la resina, disolviéndose dicho ácido en una cantidad equivalente de hidróxido sódico.  
Luego se eluye el sistema con agua se recoge todo el eluato. Se titula el anión presente en el eluato y el porcentaje de salificación puede calcularse a partir de la relación entre el valor así determinado y el contenido de aniones inicialmente presentes en la resina.
- 15.
- 20.
25. d) Determinación del descenso del contenido de triglicéridos en el suero de ratas sobre hipertrigliceridemia causada por fructosa.  
Se utilizan ratas macho Wistar con un peso de  $250 \pm 20$  g, alimentadas normalmente y subdivididas en grupos de 6 animales cada uno. Los productos que han de evaluarse disueltos en propilenglicol o suspendidos en agua,
- 30.

se administran por vía oral, por medio de una sonda gástrica, a la dosis correspondiente a 0,05 milimoles de ácido/kg en 5 cc/kg de disolvente o agente de suspensión.

5. Los animales se tratan con el producto que ha de evaluarse durante 3 días. En el primer día se mantienen sin agua de bebida, mientras que en los dos días siguientes reciben una solución al 20% de fructosa como agua de bebida.
10. Se sacrifican los animales bajo anestesia etérea y se extrae la sangre mediante una inyección intercardiaca. Los triglicéridos se determinaron sobre el suero según Eggstein, F.H. Kreutz y F. H. Schmidt (Eggstein, M. y F. H. Kreutz y F. H. Schmidt (Eggstein, M. y F. H. Kreutz, Klin. Wschr., 44, 262 (1966); Schmidt, F. H. y Von Dahl. Z. Klin. Chem. 6, 156 (1968)).
15. e) Determinación de la variación del contenido de colesterol hemático y del contenido de colesterol hepático en la rata.
20. Se utilizaron ratas macho Wistar con un peso de  $280 \pm 20$  g, alimentadas normalmente y subdivididas en grupos de 6 animales cada uno. Los productos que han de evaluarse, disueltos en propilenglicol o suspendidos en agua, se administran por vía oral, por medio de una sonda gástrica, a la dosis correspondiente a 0,6 milimoles/kg de ácido disuelto o suspendido en un volumen de 5 cc/kg.
25. Los animales se sacrifican a los tiempos fijados y se extrae la sangre mediante una inyección intercardiacal. El contenido de colesterol se determina sobre el suero. Al mismo tiempo se determina también el
- 30.

colesterol hepático. La dosificación de colesterol se lleva a cabo según D. Watson, Clin. Chim. Acta 5, 637 (1960).

5. f) Determinación de la variación del total de lípidos, del total de colesterol y de triglicéridos en ratas alimentadas con la dieta hipercolesterolémica de Greenberg modificada según Tensho y col.
10. Se alimentan, durante 7 días, ratas macho Wistar, con un peso de 90 a 100 g, con la dieta hipercolesterolémica de Tensho y col. (hipercolesterolemia inducida de forma aguda en la rata - Yakugaku Zasshi 1972 - 92, 879).
15. Durante los 3 días últimos se tratan oralmente las ratas, dos veces por día, con 650 mg/kg de los productos de conformidad con el presente invento. Después de 17 horas de ayuno se determinan los niveles hemáticos de los totales de colesterol, el total de triglicéridos y lípidos según los métodos descritos, respectivamente, por Watson, D. Clin. Acta 5, 637 (1960); Eggstein, M. Klin. Wschr. 44, 267 (1966); Zoellner, N. y K. Kirsch Z. ges.exp. Med. 135, 545 (1962).
20. Los ejemplos que siguen se proporcionan con el fin de ilustrar este invento.

EJEMPLO 1.

25. Según el procedimiento previamente descrito en a) y b), se lava y salifica 6 g de resina Dowex 1-X-2, 100-200 mallas (comercializada por Dow Chemical Co.), con una capacidad de intercambio de 3,5 meq/g, con ácido 2- $\overline{4}$ -(p-clorobenzoil)fenoxi $\overline{7}$ -2-metilpropiónico (ácido libre de Procetofene, indicado a continuación como "ácido procetofénico") (1 g: 3,14 meq) disuelto en solu-
- 30.

ción de hidróxido sódico 1N (3,14 cc). La cantidad de ácido es suficiente para saturar el 15% de la capacidad de intercambio de la resina.

EJEMPLO 2.

5. Siguiendo el mismo método y a partir de cantidades apropiadas de los mismos reactivos, se obtuvo un producto saturado al 2,38% de la capacidad de intercambio. La capacidad de este producto en el desenso de triglicéridos en ratas afectadas de hipertrigliceridemia inducida por fructosa. La técnica se describe en d).
- 10.

La Tabla I demuestra las variaciones porcentuales del contenido de triglicéridos en la sangre referido a las ratas tratadas con fructosa sola.

TABLA 1

15.	<u>Producto</u>	<u>Dosis diaria</u>	<u>Variación %</u>
	Ejemplo 2	616 mg/kg	-79
	Resina Dowex 1X2	600 mg/Kg	-18
	Sal sódica de ácido procetofénico	15,9 mg/Kg	-63
20.		(=0,05 m.moles/Kg)	
	Mezcla mecánica de resina Dowex 1X2 (600 mg) y sal sódica de ácido procetofénico (15,9 mg)	616 mg/Kg	-57

25. Se ha determinado la capacidad de influenciar el contenido de colesterol hemático y hepático en la rata según la técnica descrita bajo e).

30. La Tabla II muestra las variaciones porcentuales del contenido de colesterol a tiempos distintos en comparación con las ratas sin tratar.

TABLA II

Producto	Dosis diaria	Variación % del contenido de colesterol					
		Hepática			Hemática		
		7 h	24 h	48 h	7 h	24 h	48h
5+ Producto del ejemplo 1	800 mg/kg	-16	-15	-11	+ 8	-43	-36
Resina Dowex 1X2	600 mg/kg	+ 6	- 3	- 7	+ 9	+ 7	+29
Sal Sódica de ácido procetofénico	200 mg/kg	-17	+25	- 7	0	-37	-26
10. Mezcla mecánica de resina Dowex 1X2 (600 mg) y sal sódica de ácido procetofénico (200 mg)	=0,6 m.moli/Kg 800 mg/kg	- 4	+ 7	-23	-11	-33	-15

20. Como puede apreciarse el producto de conformidad con este invento difiere claramente de la mezcla mecánica resina/ácido procetofénico y es claramente más activo tanto en rebajar los triglicéridos en la prueba de fructosa como en rebajar el contenido de colesterol en la sangre.

25. En particular la disminución del colesterol hemático no se asocia con ningún aumento del colesterol hepático. Con el examen de la Tabla precedente se aprecia que el colesterol hepático disminuye después de siete horas y permanece a dicho nivel sin modificaciones sustanciales ulteriores.

EJEMPLO 3.

30. Siguiendo las mismas condiciones de trabajo previamente descritas bajo a) y b), se hicieron reaccionar 6 g de resina Dowex 1X2 (100-200 mallas),

- con una capacidad específica de intercambio de 3,5 meq/g, con 0,5 g de ácido procetofénico, hasta una saturación de 7,48% de la capacidad de intercambio de la resina. La actividad del producto se determinó con el método f) antes descrito y se comparó con la actividad de la misma cantidad de resina, con la misma cantidad de sal sódica y de ácido procetofénico (Tabla III).

TABLA III

10.	Producto	Dosis diaria	Disminución % con respecto a las ratas sin tratar		
			Total de lípidos	Total de colesterol	Total de triglicéridos
15.	Rosina Dowex 1x2 saturada al 7,48%	2 x 650 mg/Kg	- 43	- 42	- 56
	Resina Dowex 1x2	2 x 600 mg/Kg	- 21	- 30	- 27
	Sal sódica de ácido procetofénico	2 x 50 mg/Kg	- 39	- 36	- 46
20.	Mezcla mecánica de resina Dowex 1x2 y sal sódica de ácido procetofénico	2 x 650 mg/kg	- 37	- 35	- 41

EJEMPLO 4.

25. Se salificaron 6 g de resina Sephadex DEAE A-25, en forma de partículas de 40-120 micras de diámetro, con una capacidad específica de intercambio de 3,5±0,5 meq/g en estado seco, con 1 g de ácido 2-[4-(p-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-propiónico disuelto en hidróxido sódico 1N, tal como se ha descrito en el ejemplo 1, obteniéndose así una resina salificada al 15%

de capacidad de intercambio, cuya capacidad en hacer descender el contenido de colesterol y triglicéridos en la sangre es comparable con la del producto del ejemplo 2.

. - .

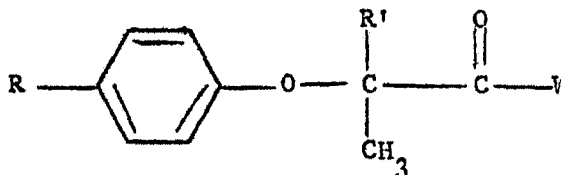
5.

N O T A

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

10. 1.- Un procedimiento para la preparación de sales de resinas de intercambio aniónico activadas y atóxicas con ácidos fenoxipropiónicos, aptas para rebajar altos contenidos de colesterol y triglicéridos en la sangre, en donde el grado de salificación varía de 0,7 a 100% de la capacidad de intercambio de las resinas,
15. eligiéndose las resinas entre el grupo de las :
- a) resinas inertes a las enzimas digestivas con un esqueleto polimérico estirénico o acrílico reticulado, un peso molecular superior a 1000 y grupos amínicos ionizables;
20. b) resinas modificadas por grupos amínicos libres o sustituidos con esqueleto celulósico reticulado;
- c) resinas modificadas reticuladas por medio de grupos amínicos libres o substituidos con un esqueleto polisacárido;
25. y teniendo los ácidos fenoxipropiónicos la fórmula general :

30.



en donde

- R representa cloro, p-clorobenzoilo, p-bromobenzoilo o p-fluorobenzoilo,
- R' representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1-3</sub>) o hidróxi-  
5. --alquilo (C<sub>1-3</sub>),
- W puede ser un grupo hidrófilico o un radical elegido entre -N(R<sup>'''</sup>)-CH(R<sup>''</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH y -O-CH<sub>2</sub>-COOH en donde n representa un número entero de 0 a 5, R<sup>'''</sup> representa hidrógeno, bencilo, fenilo, fenilo hidróxi-substituido, alquilo (C<sub>1-4</sub>),  
10. alcoxilo (C<sub>1-4</sub>) o hidróxi-alquilo (C<sub>1-4</sub>), R<sup>''</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1-4</sub>);
- caracterizado porque comprende activar la resina seleccionada mediante lavado por tres veces con ácido clorhídrico  
15. 0,1 N, agua destilada e hidróxido sódico 0,1N, lavar de nuevo la resina con ácido clorhídrico 0,1 N, tratar en una columna cromatográfica la resina así activada, con una proporción molar de un ácido de la fórmula general I disuelto en una proporción equivalente de hidróxido  
20. sódico 1 N y eluir con agua destilada hasta que desaparezcan los aniones en los eluatos.
- 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una realización preferente el ácido con que se trata la resina activada en la columna cromatográfica es el ácido 2-(4-(p-  
25. -clorobenzoil)fenoxi)-2-metilpropiónico.
- 3.- Un procedimiento para la preparación de sales de resinas de intercambio aniónico activadas y atóxicas con ácidos fenoxipropiónicos.
30. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas

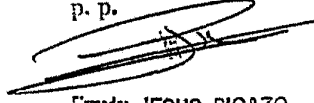
foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 DIC. 1979

P.a.

JAIME ISERN

P. P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'JAIME ISERN', written over a horizontal line.

Firmado: JESUS PICAZO

rr