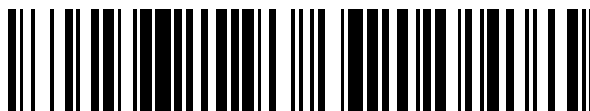


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 652**

51 Int. Cl.:
A61K 31/19 (2006.01) **A61K 35/12** (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01) **A61P 3/06** (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08780675 .8**
96 Fecha de presentación: **21.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2167069**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **FILOSILICATOS ESTRATIFICADOS, QUE INTERACTÚAN CON EL COLESTEROL Y MÉTODOS PARA REDUCIR LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN UN MAMÍFERO.**

30 Prioridad:
23.05.2007 US 966577 P
27.02.2008 US 31931 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

73 Titular/es:
AMCOL INTERNATIONAL CORPORATION
ONE NORTH ARLINGTON 1500 WEST SHURE
DRIVE
ARLINGTON HEIGHTS IL 60004, US

72 Inventor/es:
DARLINGTON, Jerald, W., Jr. y
CONSTANTINIDES, Panayiotis, P.

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 372 652 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Filosilicatos estratificados, que interactúan con el colesterol y métodos para reducir la hipercolesterolemia en un mamífero

Campo

- 5 Este invento se refiere en términos generales a unas composiciones destinadas a usarse para reducir una hipercolesterolemia en un individuo mamífero.

Antecedentes

10 De acuerdo con una reciente información procedente de la American Heart Association (Asociación Americana del Corazón), un número estimado de 100.870.000 adultos norteamericanos tienen unos niveles de colesterol total situados en el intervalo de alto riesgo en el límite de 200 mg/dl a 239 mg/dl. Hay 40.600.000 norteamericanos que viven con unos niveles de alto riesgo de colesterol de 240 o más mg/dl. Hay muchos factores de riesgo que pueden indicar una propensión a tener altos niveles de colesterol, tales como la edad, el peso, las condiciones de salud tales como la diabetes, el hecho de fumar, el género, la raza y la etnicidad. Unos elevados niveles de colesterol en sangre son asociados con unas condiciones potencialmente mortales del corazón y de los vasos sanguíneos, tales como

15 aterosclerosis, insuficiencia de la arteria coronaria e ictus.

La aterosclerosis es la causa más corriente de muerte y de morbilidad grave en el mundo occidental. La aterosclerosis es una de las tres formas morfológicamente distintas de la arterioesclerosis. La arterioesclerosis es el endurecimiento de las arterias debido a su engrosamiento y a su falta de elasticidad. La aterosclerosis aparece cuando se forman unos depósitos de lípidos irregularmente distribuidos en el revestimiento interno de los vasos de las arterias elásticas, tales como la aorta, la carótida y la ilíaca, o las arterias musculares de tamaño grande y mediano tales como la coronaria y la poplítea. Estos depósitos de lípidos, que se denominan placas ateromatosas, causan una fibrosis y una calcificación, que conducen a la enfermedad coronaria del corazón y a un infarto de miocardio. Las placas se componen de células, macrófagos y otros leucocitos, de una matriz extracelular de tejido conjuntivo y depósitos de lípidos intracelulares y extracelulares. La progresión de una aterosclerosis puede ser

20 decelerada reduciendo los niveles de colesterol y de colesterol de LDL en plasma.

La hipercolesterolemia, o niveles elevados de colesterol en sangre debidos a la concentración de colesterol en las células y en el plasma, es también prevalente en la población norteamericana. Unos niveles elevados de colesterol total y de colesterol de LDL son considerados como factores de riesgo cardiovasculares para una enfermedad coronaria del corazón y un infarto de miocardio.

30 El colesterol es el esteroide más abundante en las membranas celulares y es esencial para el crecimiento y la viabilidad de las células. El colesterol, libre y en una forma esterificada, es clasificado como un lípido y es un componente de las lipoproteínas, que son unos complejos de lípidos (fosfolípidos y triglicéridos) con proteínas. Hay cuatro categorías principales de lipoproteínas: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los quilomicrones transportan algo de colesterol dietético y en la mayor parte de los casos triglicéridos desde los intestinos hasta el tejido adiposo (también conocido como grasa) y el hígado. Los VLDLs transportan el colesterol y los triglicéridos producidos por el hígado hasta los tejidos adiposos y de otros tipos. Las LDL son un subproducto que se compone de una apolipoproteína y del colesterol que queda después de que las células grasas hayan eliminado los triglicéridos desde los VLDL. Las LDLs transportan colesterol a los tejidos periféricos (células que están fuera del hígado y de los intestinos) y regulan los niveles endógenos de colesterol en ellos. Las LDL se mencionan con frecuencia como el "colesterol malo", puesto que sus altos niveles aumentan el riesgo de desarrollar una arterioesclerosis y una hipercolesterolemia. Las HDL, conocidas como el "colesterol bueno", transportan colesterol desde los tejidos periféricos (y las paredes arteriales) hasta el hígado. Las HDLs actúan como colesterol bueno, puesto que ellos tienen una función opuesta a los de las LDLs. Se cree que unos altos niveles de HDL pueden invertir los efectos negativos de una actividad de las LDL. El sitio principal de la síntesis de colesterol se encuentra en el hígado, aunque algo de colesterol se sintetiza en los intestinos. La función del hígado en esta ruta es la de eliminar el colesterol desde la sangre. Las LDL del plasma son la fuente principal de colesterol en tejidos periféricos, que no sintetizan colesterol "de novo". Las LDL son recogidas dentro de estas células a través de una endocitosis en sitios de receptores de las LDL. La genética molecular y la biología celular del receptor de LDL han sido caracterizadas por Goldstein y Brown (Atheroscler. Suppl. 2004 Oct;5(3):57-9). El receptor de LDL es esencial para el metabolismo del colesterol. Cuando el colesterol es abundante dentro de la célula, no hay ninguna síntesis de receptores de LDL, y por lo tanto se bloquea la asimilación de colesterol a partir del colesterol del plasma. La ausencia del receptor de LDL conduce a una hipercolesterolemia y una aterosclerosis.

55 Típicamente, una persona media consume diariamente entre 350-400 mg de colesterol, mientras que la ingestión recomendada es de alrededor de 300 miligramos. Un consumo aumentado de colesterol dietético, especialmente en conjunción con una dieta que tiene una admisión de grasa saturada, puede dar como resultado un nivel elevado de

colesterol en suero. El hecho de tener un elevado nivel de colesterol en suero es un factor de riesgo bien consagrado para una enfermedad cardiaca y por lo tanto existe una necesidad de mitigar los efectos indeseados de una acumulación de colesterol. Se considera generalmente que unos altos niveles de colesterol son aquellos niveles de colesterol total situados junto a 200 miligramos y por encima o los niveles de colesterol de LDL junto a 130 miligramos y por encima. Por disminución del nivel de colesterol de LDL del sistema total, se cree que se pueden reducir en una cantidad no insignificante ciertos riesgos para la salud, tales como una enfermedad coronaria y posiblemente algunos cánceres, que están asociados típicamente con unos altos niveles de colesterol.

Numerosos estudios que se relacionan con una modificación del metabolismo intestinal de los lípidos ilustran que tales efectos pueden reducir un alto nivel de colesterol (Burnett y colaboradores, *Expert Opin. Investig. Drugs.*, 5(11):1337-51, 2006; Wang y colaboradores, *Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 287(3):G547-54, 2004; Heidrich y colaboradores, *BMC Pharmacology*, 4:5, 2004; Borel y colaboradores, *Am. J. Clin. Nutr.*, 49:1192-1202, 1989; Malinow y colaboradores, *Am. J. Clin. Nutr.*, 30:2061-2067, 1977). El hecho de poner obstáculos a la absorción de triglicéridos, colesterol o ácidos biliares o una combinación de estos mecanismos da como resultado una disminución de los niveles de colesterol en el suero (Lewis y colaboradores, *Journal of Lipid Research*, 36:1098-1105, 1995).

Existen productos farmacéuticos para tratar unos elevados niveles de colesterol, pero la mayoría de ellos causan importantes efectos colaterales, tales como problemas para el hígado. Por ejemplo unos pacientes con hipercolesterolemia se empiezan a tratar usualmente con uno de tres agentes terapéuticos que disminuyen los lípidos: (1) resinas de fijación de ácidos biliares, (2) niacina o (3) agentes inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa. Estos fármacos causan respectivamente: (1) estreñimiento; incomodidad gástrica, náuseas, hemorragias hemorroidales; (2) arritmias, la enfermedad de úlcera péptica, una intolerancia de glucosa, una disfunción hepática y (3) una función anormal del hígado y miositis. Si estos agentes, que se prescriben normalmente como la primera línea de terapia no son exitosos, se administran con frecuencia unos derivados de ácido fibrótico, tales como el gemfibrozil. Hay también efectos colaterales con esta clase de fármacos, tales como litogenicidad de la bilis, náuseas, funciones anormales del hígado y miositis.

El consumo dietético de una arcilla, inclusive una montmorillonita, en animales y seres humanos es conocido en la especialidad (Carretero, *App. Clay Sci.*, 21:155-163, 2002). Hay informes complementarios de que una montmorillonita es efectiva como agente auxiliar para la disminución del colesterol. Sin embargo, aunque hay unos limitados informes sobre la adsorción de colesterol junto a un material de filosilicato estratificado *in vitro* (Nikkila y colaboradores, *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, 30:51-58, 1952), y acerca de un efecto hipocolesterolemico de un dióxido de silicio de calidad para alimentos en ratas (Peluso y colaboradores, *J. Nutr.*, 124:853-860, 1994), no hay informes específicos sobre el efecto de los materiales de filosilicatos estratificados sobre la absorción intestinal en animales y/o seres humanos.

Tiene interés la Publicación de Patente Internacional nº WO 2007/038596, que describe suplementos nutritivos de fitosteroles que comprenden una bentonita. Se describen en esta publicación una bentonita y otros excipientes del tipo de silicatos como agentes suspendedores/espesantes convencionales para la producción de tabletas, cápsulas y suspensiones de fitosteroles. Esta publicación no describe ni sugiere la actividad de disminución del colesterol dietético de estos excipientes.

Los siguientes documentos contienen una descripción general de un material de filosilicato estratificado que reduce realmente el contenido de colesterol:

KR 2003 0076536 A (SEOBONG BIO BESTECH CO LTD [KR = Corea] del 26 de Septiembre de 2003 (2003-09-26)
 JP 62 223108 A (DAITO KASEI KOGYO CO LTD) del 1 de Octubre de 1987 (1987-10-01)
 US 4 096 278 A (QUEUILLE ANDRE) del 20 de Junio de 1978 (1978-06-20)
 US 6 287 576 B1 (BGATOV VASILY IVANOVICH [RU = Rusia] Y COLABORADORES) del 11 de Septiembre de 2001 (2001-09-11)
 EP 0 985 411 A (MCNEIL PPC INC [US = EE.UU.]) del 15 de Marzo de 2000 (2000-03-15)
 EP 0 778 027 A (WACHTER HELMUT UNIV PROF DR [AT = Austria]) del 11 de Junio 1997 (1997-06-11)
 PELUSO M.R., SCHNEEMAN B.O.: "A food-grade silicon dioxide is hypocholesterolemic in the diet of cholesterol-fed rats" [Un dióxido de silicio de calidad para alimentos es hipocolesterolemico en la dieta de ratas alimentadas con colesterol] *JOURNAL OF NUTRITION*, vol. 124, nº 6, 1994, páginas 853-860, XP008100836
 US 4 180 566 A (ABDO KAMAL M [US] Y COLABORADORES) del 25 de Diciembre de 1979 (1979-12-25)
 NAJDA J Y COLABORADORES: "THE EFFECT OF SILICON (SI) ON LIPID PARAMETERS IN BLOOD SERUM AND ARTERIAL WALL" [EL EFECTO DE SILICIO (Si) SOBRE PARÁMETROS DE LÍPIDOS EN UN SUERO SANGUÍNEO Y UNA PARED ARTERIAL] *BIOLOGICAL TRACE ELEMENT RESEARCH, HUMANA PRESS, CLIFTON, NJ, US*, vol. 31, nº 3, del 1 de Diciembre de 1991 (1991-12-01), páginas 235-247, XP002052946 ISSN: 0163-4984
 EP 0 291 960 A (YAKURIGAKU CHUO KENKYUSHO [JP = Japón]) del 23 de Noviembre de 1988 (1988-11-23)
 US-A-6 050 509 (CLAREY MARK [US] Y COLABORADORES) del 18 de Abril de 2000 (2000-04-18) citado en la solicitud

SUMARIO DEL INVENTO

El presente invento se refiere en términos generales a unas composiciones destinadas a usarse en un método para reducir una hipercolesterolemia en un individuo mamífero.

- 5 En una forma de realización, se proporciona un material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, opcionalmente junto con otro agente terapéutico adicional para su uso en un método de reducir una hipercolesterolemia en un mamífero. En uno de los aspectos, el agente terapéutico es un agente reductor del colesterol. En otro de los aspectos el agente terapéutico es un agente reductor de los triglicéridos. En ciertas variantes, el material de filosilicato estratificado se administra concurrentemente con el agente terapéutico. En otras variantes, el material de filosilicato estratificado se administra en momentos diferentes que el agente terapéutico.
- 10 En algunos aspectos, el mamífero es un ser humano. En otros aspectos, el mamífero es un animal seleccionado entre el conjunto que consiste en un caballo, una vaca (res de bovino), una oveja (res de ovino), un cerdo (res de porcino), una llama, una alpaca, una cabra, un perro, un gato, un ratón, una rata, un conejo, un cobaya y un hámster.
- 15 También se proporciona una composición que comprende un material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, y un agente terapéutico para su uso en un método de suministrar un agente terapéutico a un mamífero, en el que el agente terapéutico es un agente terapéutico que disminuye los lípidos o un agente reductor del colesterol, y en el que la composición comprende opcionalmente un vehículo, un diluyente o un coadyuvante aceptable farmacéuticamente y en el que el agente terapéutico es intercalado opcionalmente con el material de filosilicato estratificado.
- 20 Los agentes terapéuticos considerados se describen aquí e incluyen, pero no están limitados a, un ácido nucleico, una proteína, un polisacárido, un fármaco y un fármaco de molécula pequeña.
- 25 En ciertas variantes, el agente terapéutico es intercalado dentro del material de filosilicato estratificado. En unos de los aspectos, el agente terapéutico se selecciona entre el conjunto que consiste en resinas para ácidos biliares, estatinas, agentes relacionados con estatinas, niacina, fibratos, agentes inhibidores de la absorción de colesterol, lecitina, fitosteroles y galato de epigallocatequina. En otro aspecto, el agente terapéutico es un polisacárido seleccionado entre el conjunto que consiste en un alginato, una pectina y sus modificaciones, una goma gelana, una goma xantana y zooglano.
- 30 El material de filosilicato estratificado, que es útil para la reducción del colesterol, tal como aquí se describe, incluye los siguientes minerales arcillosos: una montmorillonita, particularmente montmorillonita sódica, montmorillonita protonada con hidrógeno, montmorillonita magnésica y/o montmorillonita cálcica; nontronita; beidellita; laponita; yakhontovita; zincsilita; volkonskoita; hectorita; saponita; ferrosaponita; sauconita; swinefordita; pimelita; sobockita; estevensita; esvinfordita; vermiculita; arcillas sintéticas; minerales de illitas/esmectitas estratificados mixtos, tales como rectorita, tarosovita, y ledikita; mezclas de illitas con los minerales arcillosos antes nombrados; y los silicatos de magnesio y aluminio. Uno cualquiera o una mezcla cualquiera de dos o más de los anteriores minerales arcillosos
- 35 es capaz de adsorber, y/o unir iónicamente, o interactuar de alguna manera para reducir la adsorción de colesterol. En uno de los aspectos el material de filosilicato estratificado es una arcilla de esmectita, seleccionada entre el conjunto que consiste en una bentonita, montmorillonita, nontronita, beidellita, laponita, hectorita y saponita.
- 40 En una forma de realización, el material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, puede ser ingerido en la forma de un polvo o de una solución o suspensión líquida acuosa y/u orgánica, que adicionalmente puede ser rellena dentro de una cápsula o comprimida para formar una tableta, para una interacción interna con el colesterol dietético existente dentro del tracto gastrointestinal, que ha sido ingerido o está a punto de ser ingerido. El colesterol permanece sorbido sobre la arcilla y se le impide de ser absorbido dentro del torrente sanguíneo.
- Se proporcionan también unas composiciones farmacéuticas que comprenden el material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, y un vehículo, diluyente o coadyuvante aceptable farmacéuticamente.
- 45 En algunas formas de realización, el agente terapéutico comprende un agente reductor del colesterol seleccionado entre el conjunto que consiste en un agente relacionado con las estatinas (que incluye lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina y fluvastatina), ácido nicotínico, un fibrato (que incluye bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil y fenofibrato), resina(s) para ácidos biliares (que incluyen colestiramina, colestipol y colsevelam), un agente inhibidor de la absorción de colesterol (que incluye ezetimibe), ácido salicílico, un fitosterol (que incluye estigmastanol, sitosterol, sitostanol y policosanol), un alginato o una pectina, una lecitina y un agente nutracéutico asociado con la reducción del colesterol (que incluye galato de epigallocatequina (EGCG), Cholest-Arrest®, Cholestaway®, CholestOff® y Kyolic®). En algunas formas de realización, el agente terapéutico es un agente reductor de los triglicéridos. En ciertas variantes, el material de filosilicato estratificado se administra
- 50

concurrentemente con el agente terapéutico. En otras variantes, el material de filosilicato estratificado se administra en momentos diferentes que el agente terapéutico.

5 Deberá entenderse que aunque se presentan en la memoria descriptiva diversas formas de realización, que usan una expresión lingüística del tipo de “que comprende”, en diversas circunstancias se puede describir también una forma de realización relacionada que usa una expresión lingüística del tipo de “que consiste en” o “que consiste esencialmente en”. Se ha de señalar que el término “un(a)” o “uno(a)” se refiere a uno(a) o más, por ejemplo se entiende que “un material de filosilicato estratificado” representa a uno o más materiales de filosilicatos estratificados. Como tales, los términos “un(a)” (o “uno(a)”), “uno(a) o más” y “por lo menos uno(a)” se pueden usar intercambiamente en el presente contexto.

10 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1 muestra el nivel de colesterol total en plasma de los individuos que son alimentados con la mezcla alta en grasa/colesterol durante cuatro semanas antes del tratamiento con un fármaco.

La Figura 2 muestra el nivel de colesterol de ApoB de los individuos que son alimentados con la mezcla alta en grasa/colesterol durante cuatro semanas antes del tratamiento con un fármaco.

15 La Figura 3 muestra el nivel de colesterol de HDL de los individuos que son alimentados con la mezcla alta en grasa/colesterol durante cuatro semanas antes del tratamiento con un fármaco.

La Figura 4 muestra el nivel de triglicéridos totales en plasma de los individuos que son alimentados con la mezcla alta en grasa/colesterol durante cuatro semanas antes del tratamiento con un fármaco.

20 La Figura 5 muestra los efectos de las Composiciones A, B y C y de simvastatina sobre los niveles de colesterol total en el plasma, comparados con un testigo.

La Figura 6 muestra los efectos de las Composiciones A, B y C y de simvastatina sobre los niveles de triglicéridos totales en el plasma, comparados con un testigo.

La Figura 7 muestra los efectos de las Composiciones A, B y C y de simvastatina sobre los niveles de colesterol de HDL, comparados con un testigo.

25 La Figura 8 muestra los efectos de las Composiciones A, B y C y de simvastatina sobre los niveles de ApoB total, comparados con un testigo.

La Figura 9 muestra los efectos de diversos materiales de filosilicatos estratificados comparados con los testigos en un modelo dislipidémico grave.

30 La Figura 10 muestra los efectos de diversos materiales de filosilicatos estratificados, protonados con hidrógeno, comparados con testigos en un modelo dislipidémico grave.

La Figura 11 muestra los efectos de diversos materiales de filosilicatos estratificados (en valores de área bajo la curva) comparados con los testigos en un modelo dislipidémico grave.

La Figura 12 muestra los efectos de diversos materiales de filosilicatos estratificados protonados con hidrógeno, (en valores del área bajo la curva (AUC)) comparados con los testigos en un modelo dislipidémico grave.

35 La Figura 13 muestra los efectos de diversos materiales de filosilicatos estratificados, protonados con hidrógeno, (en valores del área bajo la curva) comparados con estigmastanol y ezetimibe en un modelo dislipidémico grave.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

40 El invento se dirige al descubrimiento de que la administración de un material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, reducía el colesterol total en plasma en un individuo mamífero con una dislipidemia grave y por lo tanto se puede usar como un agente auxiliar terapéutico para reducir y/o alterar los niveles de colesterol en mamíferos. El material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, puede opcionalmente ser formulado en una composición que comprende un agente reductor del colesterol en mamíferos por el mismo mecanismo o por uno diferente. El invento describe, por lo tanto, diversas composiciones y diversos métodos terapéuticos para usar el material de filosilicato estratificado. Una ventaja particular del material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, del presente invento, es el hecho de que debido a su carga eléctrica superficial y su tamaño molecular, el

45

material de filosilicato no puede ser asimilado por células ni por membranas mucosales cruzadas y por lo tanto se pueden evitar las reacciones de toxicidad que se observan con fármacos de moléculas pequeñas.

Cuando se usan en esta memoria descriptiva, los términos expuestos tendrán los siguientes significados:

5 Los intervalos se pueden expresar aquí como desde “alrededor de” o “aproximadamente” un valor particular y/o hasta “alrededor de” o “aproximadamente” otro valor particular. Cuando es expresado dicho intervalo; otra forma de realización incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Similarmente, cuando los valores son expresados como aproximaciones, por uso del antecedente “alrededor de” se entenderá que el valor particular constituye otra forma de realización.

10 Como se usan en el presente contexto, los términos de “sorción” o “sorber” se refieren a la acción ya sea de absorción o adsorción.

15 Como se usan en el presente contexto, los términos “efectivo terapéuticamente” o “una cantidad suficiente” se refiere a cuando una composición o un método del invento se administra apropiadamente *in vivo* a un mamífero, incluyendo a seres humanos, se produce un efecto beneficioso medible. Unos efectos beneficiosos ilustrativos incluyen una reducción medible en el nivel de colesterol y/o LDL y/o triglicéridos en la sangre del mamífero; una reducción de un nivel, clínicamente verificable y/o informado por el paciente, alto en colesterol y/o LDL y/o triglicéridos o una completa resolución o curación de la condición alta en LDL y/o colesterol y/o triglicéridos u otras enfermedades. Unos niveles normales y elevados de colesterol total, LDL y triglicéridos en sangre se exponen en la Tabla 1. Los niveles de colesterol se pueden medir extrayendo sangre de un paciente y realizando en ella unos ensayos químicos de sangre normalizados.

20 Tabla 1. Niveles normales y elevados de colesterol total, LDL y triglicéridos en una sangre humana

Ensayo de lípidos	Normal (mg/dl)	Alto en el límite (mg/dl)	Alto (mg/dl)	Muy alto (mg/dl)
Colesterol total	<200	200-239	>240	
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	<100	130-159	160-189	>190
Triglicéridos	<150	150-199	200-499	>500

Los términos “hipercolesteremia” o “hipercolesterolemia” tal como se usan aquí, significan la presencia de elevados niveles de colesterol en la sangre de un mamífero.

25 Tal como se usan aquí, los términos “concurrentemente” y “administración concurrente” significan que el material de filosilicato estratificado y un agente terapéutico se administran al individuo ya sea (a) simultáneamente en el tiempo (opcionalmente formulando a los dos conjuntamente en un vehículo común), o (b) en momentos diferentes en el curso de un programa de tratamiento común. En el último de los casos, dos compuestos son administrados de manera suficientemente próxima en el tiempo para conseguir el efecto pretendido.

30 El término “filosilicato” o “material de filosilicato estratificado” deberá de significar minerales arcillosos, p.ej. una montmorillonita, particularmente montmorillonita sódica, montmorillonita magnésica y/o montmorillonita cálcica; montmorillonita protonada; nontronita; beidellita; laponita; yakhontovita: zincsilita; volkonskoita; hectorita; saponita; ferrosaponita; sauconita; swinefordita; pimelita; sobockita; estevensita; esvinfordita; vermiculita; arcillas sintéticas; minerales de illitas/esmectitas estratificados mixtos, tales como rectorita, tarosovita, y ledikita; mezclas de illitas con los minerales arcillosos antes mencionados, y los silicatos de magnesio y aluminio.

35 El término “filosilicato homoiónico” significará un material de filosilicato estratificado que ha sido purificado por intercambio de iones, por ejemplo tal como se describe en la patente de los EE.UU n° 6.050.509, del cesionario de la presente; para contener por lo menos 90 % de un único catión intercambiable intercapas, en relación con todos los cationes intercambiables ente capas, procedentes de los grupos de la tabla periódica 1a, 2a, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8, 1b, 2b, 3a, estaño y plomo; o un compuesto con iones de onio protonados, como los cationes intercambiables intercapas.

40 El término “plaquitas” significará capas individuales de un filosilicato.

45 Los términos “intercalar” o “intercalado” deberán significar un material de filosilicato que incluye un agente espaciador con iones de onio, preferiblemente un agente espaciador con iones de onio protonados, dispuesto entre plaquitas adyacentes del material de filosilicato estratificado para aumentar el espaciamiento intercapas entre las plaquitas adyacentes por al menos 3Å, preferiblemente por al menos 5Å, para dar un espaciamiento intercapas, por ejemplo, de al menos aproximadamente 8Å, preferiblemente de al menos aproximadamente 10Å.

El término “intercalación” deberá significar un proceso para formar un material intercalado.

5 Los términos “un intercalante de iones de onio”, o “un agente espaciador de iones de onio”, o “un compuesto con iones de onio” deberá significar un compuesto orgánico, preferiblemente un compuesto orgánico protonado, que incluye por lo menos un átomo cargado positivamente, que se selecciona entre el conjunto que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, preferiblemente un compuesto de amonio cuaternario, y en que cuando se disuelve en agua y/o un disolvente orgánico, un anión se disocia desde el agente de espaciamiento con iones de onio dejando un catión de onio que puede intercambiar iones con un catión intercambiable de plaquitas de silicatos del filosilicato, p.ej. Na^+ , Ca^{+2} , Li^+ , Mg^{+2} , Al^{+3} , o K^+ .

10 El término “vehículo intercalante” deberá significar un vehículo que comprende agua y/o un líquido orgánico para formar una composición intercalante capaz de conseguir una intercalación de un agente espaciador con iones de onio que intercambia iones con cationes intercapas intercambiables del filosilicato estratificado.

El término “tactoide” deberá significar un apilamiento de capas de plaquitas de arcilla individuales que tienen diez o menos plaquitas, de manera preferible cinco o menos plaquitas que resultan de una exfoliación parcial de un material de filosilicato estratificado;

15 El término “composición intercalante” deberá significar una composición que comprende uno o más agentes espaciadores con iones de onio, un vehículo intercalante para el agente espaciador de iones de onio, y un filosilicato estratificado.

20 Los términos “exfoliar” o “exfoliado” deberán significar plaquitas individuales de un filosilicato estratificado intercalado de manera tal que unas plaquitas adyacentes del material de filosilicato estratificado intercalado se pueden dispersar individualmente a través de un material de vehículo, tal como agua, un polímero, un alcohol o un glicol, o cualquier otro líquido orgánico, juntamente con o sin tactoides de 2-20 placas de plaquitas no exfoliadas o parcialmente exfoliadas.

El término “exfoliación” significará un proceso para formar un material exfoliado a partir de un material intercalado.

I. Material de filosilicato estratificado

25 A. Purificación e intercambio de iones de una arcilla.

El material de filosilicato estratificado de acuerdo con el presente invento es protonado con hidrógeno. También se describe un material de filosilicato estratificado que es útil para una interacción con colesterol, que comprende una arcilla de esmectita, que tiene, como material de partida, iones de sodio o de calcio como su catión intercambiable intercapas predominante, y que ha sido purificado y sometido a intercambio de iones de acuerdo con la patente de los EE. UU nº 6.050.509, de este cesionario. El proceso de intercambio de iones se puede usar para proporcionar un material de filosilicato estratificado homoiónico o se puede usar para proporcionar el filosilicato con cationes mixtos procedentes de los grupos de la tabla periódica 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8, estaño, hidrógeno, plomo y/o iones de onio protonados, dentro de cualquier porcentaje de los cationes intercambiables de filosilicatos (1-99 % de los cationes intercambiables). De acuerdo con la patente de los EE. UU nº 6.050.509, la suspensión de una arcilla de esmectita es bombeada a una serie de columnas de intercambio de iones, en donde cualquier catión indeseable es intercambiado por un catión deseable. De esta manera, la arcilla de montmorillonita cruda puede ser sometida a intercambio para producir una montmorillonita purificada con un único catión deseable (homoiónica) o con una mezcla de cationes. De esta manera, usando la apropiada columna de intercambio de iones, cualquier elemento puede ser intercambiado por los cationes intercapas de un filosilicato para la interacción con colesterol, incluyendo hidrógeno y/o uno o más elementos de los siguientes grupos de la tabla periódica: grupo 1a (p.ej. litio, sodio, potasio), grupo 2a (p.ej. magnesio, calcio, bario), grupo 3b (p.ej. lantano), grupo 4b (p.ej. titanio), grupo 5b (p.ej. vanadio), grupo 6b (p.ej. cromo), grupo 7b (p.ej. manganeso), grupo 8 (p.ej. hierro, cobalto, níquel, platino), grupo 1b (p.ej. cobre, oro, plata), grupo 2b (p.ej. zinc, cadmio), grupo 3a (p.ej. boro, aluminio) y unos miembros seleccionados del grupo 4a (p.ej. estaño y plomo). De esta manera, se podría intercambiar por un metal o un catión metálico con buenas propiedades conocidas contra el colesterol sobre la superficie de la arcilla de montmorillonita o cualquier material de filosilicato estratificado, para producir un material con superiores propiedades contra el colesterol. Los filosilicatos estratificados homoiónicos, sometidos a intercambio con iones de hidrógeno, se forman de la siguiente manera: una arcilla sometida a intercambio con sodio y purificada fue dispersada en un agua DI (desionizada) filtrada para producir una suspensión de arcilla al 3 % en peso. La mezcla se entremezcló a fondo con un homogeneizador de Silverson. El valor del pH de la suspensión de arcilla de partida era de aproximadamente 10. Una resina de intercambio de iones, Amberlite FPC23 H disponible de Rohm & Hass, se empaquetó dentro de dos columnas de vidrio que tenían un diámetro de 2 pulgadas (5,08 centímetros) y una longitud de 20 pulgadas (50,8 centímetros); se dejó una pulgada (2,54 centímetros) de espacio en la parte superior de cada columna para favorecer la capacidad de las perlas para fluir. La suspensión al 3 % en peso de arcilla sometida a intercambio con sodio y purificada, se entremezcló conjuntamente utilizando una cuchilla para dispersión de 3 pulgadas (7,62 centímetros), mientras que una bomba para líquidos se usó con el fin de bombear la suspensión de arcilla a través

de dos columnas empaquetadas con resina con un caudal de 20 ml/min. El pH de la suspensión de arcilla efluente fue de 2,3 después de haber pasado a través de la segunda columna. Los resultados analíticos para estudios del ICP y por rayos X mostraron un intercambio esencialmente completo a la forma protonada.

De acuerdo con esta forma de realización del filosilicato estratificado, los depósitos de filosilicatos estratificados crudos incluyen inicialmente una o más de las siguientes impurezas no esmectíticas: (SiO₂), feldespato (KAlSi₃O₈), ópalo-CT (SiO₂); yeso (CaSO₄ · 2H₂O); albita (NaAlSi₃O₈); anortita (CaAl₂Si₂O₈); ortoclasa (KAlSi₃O₈); apatito (Ca₅(PO₄)₃(F,Cl,H)); halita (NaCl); calcita (CaCO₃); dolomita (CaMg(CO₃)₂); carbonato de sodio (Na₂CO₃); siderita (FeCO₃), biotita (K(Mg,Fe)₃(AlSi₃O₁₀)(OH)₂), muscovita (KAl₂(AlSi₃O₁₀)(OH)₂); clorita ((Mg,Fe)₆(Si,Al)₄O₁₀(OH)₈); estilbita; (NaCa₂Al₅Si₁₃O₃₆·14H₂O); piritita (FeS₂); caolinita (Al₂Si₂O₅·(OH)₄); y hematita (Fe₂O₃).

- 10 Con el fin de eliminar por lo menos un 90 % en peso de las anteriores impurezas, de manera preferible al menos un 99 % de las impurezas, de manera preferible, el filosilicato estratificado es dispersado (suspendido) en agua, de manera preferible en una concentración de desde alrededor de 10 % hasta alrededor de 15 % en peso, basado en el peso total de filosilicato y agua. El filosilicato estratificado preferido es una arcilla de esmectita, que incluye una arcilla de montmorillonita, que es una arcilla de montmorillonita predominantemente (en más que aproximadamente 15 % en peso) sódica o cálcica (los iones de sodio o calcio exceden en número a cualquier otro catión en los espacios intercapas entre plaquitas de arcilla adyacentes); de tal manera que la concentración de arcilla dispersada en agua puede ser tan alta como de aproximadamente 15 % en peso. Si, por ejemplo, una arcilla de montmorillonita sódica es dispersada en agua, la más alta capacidad de hinchamiento de la montmorillonita sódica en agua dará como resultado una viscosidad que será demasiado alta para manejarse en una concentración de aproximadamente 6-10 % en peso. Correspondientemente, con el fin de conseguir la purificación más eficaz de la arcilla de esmectita, se prefiere que la arcilla dispersada en agua sea una arcilla de montmorillonita que tiene predominantemente (en un número de por lo menos 50 %) cationes multivalentes, es decir Ca⁺², en el espacio intercapas, tal como una arcilla de montmorillonita cálcica. Si la arcilla no es predominantemente una arcilla multivalente, tal como una montmorillonita cálcica, ella puede ser sometida a intercambio de iones en un grado suficiente para proporcionar predominantemente iones multivalentes en los espacios intercapas entre plaquitas de una arcilla montmorillonítica.

- La suspensión de arcilla es luego dirigida a una serie de hidrociclones conectados en cascada de tamaño decreciente, siendo capaz cada hidrociclón de eliminar impurezas de por lo menos un tamaño particular, teniendo particularmente las impurezas un tamaño mayor que aproximadamente 74 micrómetros. La resultante arcilla, separada con respecto de las impurezas, tiene un tamaño de partículas tal que por lo menos aproximadamente un 90 % en volumen de las partículas de arcilla tienen un tamaño situado por debajo de aproximadamente 74 micrómetros, de manera preferible por debajo de aproximadamente 50 micrómetros, de manera más preferible por debajo de aproximadamente 20 micrómetros. Luego la suspensión de arcilla es dirigida hacia arriba a través de una columna de intercambio de cationes que elimina cationes intercapas multivalentes desde la arcilla montmorillonítica (p.ej. cationes divalentes y/o trivalentes) y sustituye con cationes monovalentes, tales como los de sodio, litio y/o hidrógeno a los cationes multivalentes dentro de los espacios intercapas entre plaquitas de la arcilla montmorillonítica.

- Después de un intercambio de iones esencialmente completo, tal que la arcilla tiene por lo menos un 90 %, de manera preferible al menos un 95 %, más preferiblemente al menos un 99 %, de cationes monovalentes en los espacios intercapas, luego la arcilla es dirigida preferiblemente dentro de una centrifugadora de alta velocidad en donde la arcilla es sometida a una fuerza centrífuga igual, por ejemplo a por lo menos aproximadamente 2.000 G (= aceleración de la gravedad) hasta aproximadamente 4.000 G, preferiblemente alrededor de 2.500 G hasta alrededor de 3.500 G, capaz de eliminar unos tamaños de partículas de arcilla comprendidos entre alrededor de 5 micrómetros y alrededor de 74 micrómetros, de tal manera que las restantes partículas de arcilla de montmorillonita, que tienen en ellas menos de alrededor de 50 % en peso de impurezas de arcillas no esmectíticas cristalinas y amorfas, preferiblemente menos de alrededor de 5 % en peso de impurezas, presentan un tamaño de partículas de aproximadamente 10 micrómetros o menos, de manera preferible aproximadamente 8 micrómetros o menos y presentan un tamaño medio de partículas de menos que aproximadamente 3 micrómetros, preferiblemente de menos que aproximadamente 2 micrómetros.

- De acuerdo con una característica importante de esta forma de realización, para obtener una eliminación efectiva de las impurezas que tienen un tamaño del diámetro menor que aproximadamente 10 micrómetros, la arcilla debería ser en primer lugar acondicionada o tratada para la eliminación de todos los cationes intercapas multivalentes, p.ej. divalentes y trivalentes, por sustitución de los cationes multivalentes con uno o más cationes monovalentes, tales como iones de sodio, o iones de onio protonados, con el fin de proporcionar una eliminación efectiva de las impurezas más pequeñas, por ejemplo en una centrifugadora de alta velocidad (a 2.000-4.000 G). De acuerdo con otra importante característica de esta forma de realización, se ha encontrado que el hecho de transportar la suspensión de arcilla a través de los hidrociclones antes del intercambio con iones monovalentes, p.ej. de sodio, proporciona un proceso mucho más eficiente, puesto que el material alimentado a los hidrociclones se puede alimentar en un contenido más alto de materiales sólidos sin ningún indebido aumento en la viscosidad del material alimentado a los hidrociclones. Correspondientemente, un intercambio de iones se consigue después de que la suspensión de arcilla haya sido hecha pasar a través de los hidrociclones y antes de enviar la suspensión de arcilla

parcialmente purificada a una centrifugadora para la eliminación de las impurezas más pequeñas que se eliminan desde el producto.

5 El producto procedente de los hidrociclones de una pulgada (2,54 cm) primarios y secundarios se alimentan por fuerza de la gravedad a un depósito de alimentación con intercambio de iones en donde la suspensión de arcilla/agua, incluyendo impurezas, se mantiene con una concentración de arcilla de aproximadamente 1-7 % en peso, de manera preferible de aproximadamente 3-7 %, basada en el peso total de material dentro del depósito de alimentación con intercambio de iones. La suspensión de arcilla procedente del depósito de alimentación con intercambio de iones se bombea a una serie de columnas de intercambio de iones en donde los cationes intercapas de arcilla son sometidos a intercambio con cationes procedentes de los grupos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8 de la tabla periódica de los elementos, estaño o plomo, de manera preferible sodio. El intercambio de iones se consigue por ejemplo por contacto con una resina para intercambio de iones, de manera preferible PUROLITE C-100, obtenida de la The PUROLITE Company, que es un poliestireno reticulado con divinil benceno, en forma de perlas esféricas, en la forma iónica de sodio, que tiene un contenido de 8 % en peso de divinil benceno para producir una arcilla sometida a intercambio con sodio. Se puede usar la Amberlite FPC23 H disponible a partir de Rohm & Hass para producir una forma protonada.

20 El producto procedente de un hidrociclón secundario de una pulgada (2,54 cm) incluye por lo menos aproximadamente un 90 % en número de partículas que tienen un tamaño menor que aproximadamente 50 micrómetros, de manera preferible menor que aproximadamente 20 micrómetros, de manera más preferible menor que aproximadamente 10 micrómetros, un tamaño medio de partículas menor que aproximadamente 10 micrómetros y un tamaño mediano de partículas menor que aproximadamente 5 micrómetros.

B. Arcilla exfoliada para formar plaquitas y/o tactoides de arcilla (de referencia)

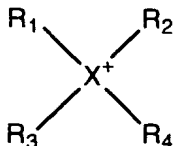
25 Para formar los filosilicatos estratificados intercalados y exfoliados que aquí se describen, el material de filosilicato, p.ej. una bentonita sódica y/o cálcica, o cualquier arcilla de esmectita sódica y/o cálcica, se debería hinchar o intercalar, en la forma de realización preferida, por sorción de un agente espaciador de iones de onio.

30 Mientras que las composiciones y los métodos aquí descritos se describen por vía de la forma de realización preferida mediante expansión del espaciamiento interlaminar entre plaquitas adyacentes de un material de filosilicato estratificado, intercalando iones de onio entre las plaquitas de silicato, el espaciamiento interlaminar aumentado se puede conseguir también intercalando uno o más polímeros, un agente de acoplamiento del tipo de silano, o por una técnica de acidificación, por sustitución con hidrógeno (intercambiando de iones los cationes intercapas con hidrógeno por uso de una resina ácida o de intercambio de iones) tal como se describe en la patente de los EE.UU. 5.102.948 de Deguchi, y en la patente de los EE.UU. 5.853.886 de Lan y colaboradores, En esta forma de realización de la exfoliación de arcilla, el tamaño extremadamente pequeño de las plaquitas individuales y de los tactoides de arcilla debería permitir una interacción con el colesterol.

35 La sorción del agente espaciador de iones de onio debería ser suficiente para conseguir una expansión del espaciamiento intercapas de plaquitas adyacentes del material de filosilicato estratificado (cuando se mide en estado seco) por al menos aproximadamente 3Å, de manera preferible al menos aproximadamente 5Å.

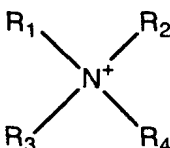
40 El agente espaciador de iones de onio se introduce dentro de las galerías del filosilicato estratificado en la forma de una composición sólida o líquida (pura o acuosa, con o sin un disolvente orgánico, p.ej. un hidrocarburo alifático, tal como heptano, para ayudar, si fuese necesario, a disolver el compuesto con iones de onio) que tiene una concentración del agente espaciador de iones de onio que es suficiente para proporcionar una concentración de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % en peso de un filosilicato (con 90 - 95 % de agua) y el compuesto con iones de onio se disuelve en el agua de la suspensión de filosilicato, preferiblemente en una relación molar de iones de onio a cationes intercapas intercambiables de al menos aproximadamente 0,25:1, de manera más preferible de al menos aproximadamente 0,5:1, de manera sumamente preferible de al menos aproximadamente 1:1. El filosilicato estratificado e intercalado con iones de onio luego es separado a partir del agua con facilidad, puesto que el filosilicato es ahora hidrófobo, y es secado en un horno hasta menos que aproximadamente 15 % de agua, preferiblemente secado por completo, antes de una interacción con el colesterol. El compuesto de agente espaciador de iones de onio se puede añadir como un material sólido con la adición a la mezcla del material de filosilicato estratificado y del compuesto con iones de onio, de manera preferible de al menos aproximadamente 20 % de agua, de manera más preferible de al menos aproximadamente 30 o más % de agua, basado en el peso en estado seco del material estratificado. De manera preferible, se incluye de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % de agua, de manera más preferible de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 % de agua, basado en el peso en estado seco del material estratificado en la composición intercaladora de iones de onio, de manera tal que es sorbida menos cantidad de agua por el material intercalado, necesitando de esta manera 55 menos energía para la desecación después de una intercalación de iones de onio.

Los cationes del agente espaciador de iones de onio intercalados a través de un intercambio de iones dentro de los espacios intercapas entre plaquitas del material estratificado adyacente son iones de onio primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios que tienen la siguiente estructura preferida:



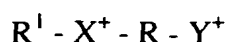
- 5 en la que **X** es = N, P, S, o O; y
 en la que **R₁**, **R₂**, **R₃** y **R₄** son H o radicales orgánicos tales como radicales de alquilo, arilo o aralquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a alrededor de 24 átomos de carbono.

Los iones de onio de C₆⁺ (con 6 o más átomos de C) protonados más preferidos son de manera preferible iones de amonio cuaternario que tienen la fórmula 1 siguiente:



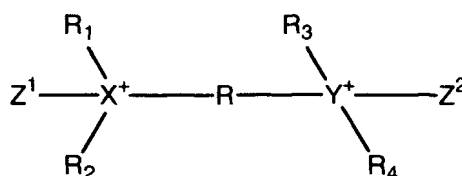
Formula 1

- 10 en la que **R₁** es un radical alquilo de cadena larga que fluctúa entre C₆ y C₂₄ de cadena lineal o ramificada, que incluye mezclas de radicales de cadenas largas, es decir C₆, C₈, C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, C₂₀, C₂₂ y C₂₄, a solas o en cualquier combinación; y **R₂**, **R₃** y **R₄** son unos radicales, iguales o diferente, seleccionados entre el conjunto que
 15 consiste en H, alquilo, bencilo, bencilo sustituido; p.ej. sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada o sustituido con halógeno; alquilo etoxilado o propoxilado; bencilo etoxilado o propoxilado, p.ej. 1-10 moles de etoxilación o 1-10 moles de propoxilación. Los iones de onio protonados preferidos incluyen octadecil amina
 20 protonada, hexil amina protonada, octil amina protonada, amina de sebo protonada diamina de sebo protonada; triamina de sebo protonada, tetraamina de sebo protonada; amina de sebo hidrogenado protonada; diamina de sebo hidrogenado protonada; triamina de sebo hidrogenado protonada; tetraamina de sebo hidrogenado protonada, octadecil amina protonada; y mezclas de ellas.



- 25 en donde **X⁺** e **Y⁺**, iguales o diferentes, son radicales de amonio, sulfonio, fosfonio u oxonio tales como ⁺NH₃, ⁺NH₂⁻, ⁺N(CH₃)₃, ⁺N(CH₃)₂⁻, ⁺N(CH₃)₂(CH₂CH₃), ⁺N(CH₃)(CH₂CH₃)⁻, ⁺S(CH₃)₃, ⁺S(CH₃)₂⁻, ⁺P(CH₃)₃, ⁺P(CH₃)₂⁻, ⁺NH₄, ⁺NH₃⁻, y similares; **R** es un radical de entramado espaciador orgánico, lineal o ramificado, que tiene de manera preferible de 2 a 24, de manera más preferible de 3 a 10 átomos de carbono, en una molécula espaciadora orgánica de entramado, que está unida por enlaces covalentes en sus extremos a cationes de N⁺, P⁺, S⁺ y/o O⁺ cargados y **R¹** puede ser
 30 hidrógeno, o un radical alquilo de 1 a 22 átomos de carbono, lineal o ramificado, que tiene preferiblemente por lo menos 6 átomos de carbono. Ejemplos de **R** incluyen alquilenilo, cicloalquenileno, cicloalquileno, arileno, alquilarileno sin sustituir o sustituidos, ya sea sin sustituir o sustituidos con amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, azido, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcanofilo, alquiltio, alquilo, ariloxi, arilalquilamino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, arilo, alquilsulfonilo, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, ariltio, arilsulfonilo, alcocarbonilo, arilsulfonilo, o alquilsilano. Ejemplos de **R¹** incluyen un radical inexistente; H; alquilo que tiene de 1 a 22 átomos de
 35 carbono, de cadena lineal o ramificada; cicloalquenilo; cicloalquilo; arilo; alquilarilo, ya sea sin sustituir o sustituido o bien sustituido con amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, azido, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcanofilo, alquiltio, alquilo, ariloxi, arilalquilamino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, arilo, alquilsulfonilo, ariloxi, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, ariltio, arilsulfonilo, alcocarbonilo, arilsulfonilo o alquilsilano. Son ilustrativos de grupos **R** unos alquilenos, tales como metileno, etileno, octileno, nonileno, terc-butileno, neopentileno, isopropileno, sec-butileno, dodecileno y similares; unos alquenilenos, tales como 1-propenileno, 1-butenileno, 1-pentenileno, 1-hexenileno, 1-heptenileno, 1-octenileno y similares; cicloalquenilenos tales como ciclohexenileno, ciclopentenileno y similares; alcanofíl alquilenos tales como butanoíl octadecileno, pentanoíl nonadecileno, octanoíl
 40 pentadecileno, etanoíl undecileno, propanoíl hexadecileno y similares; alquilamino alquilenos, tales como metilamino octadecileno, etilamino pentadecileno, butilamino nonadecileno y similares; dialquilamino alquilenos, tales como dimetilamino octadecileno, metiletilamino nonadecileno y similares; arilamino alquilenos tales como fenilamino octadecileno, p-metilfenilamino nonadecileno y similares; diarilamino alquilenos, tales como difenilamino

- pentadecileno, p-nitrofenil-p- α -metilfenilamino octadecileno y similares; alquilarilamino alquilenos, tales como 2-fenil-4-metilamino pentadecileno y similares; alquilsulfinilenos, alquilsulfonilenos, alquiltio, ariltio, arilsulfinilenos, y arilsulfonilenos tales como butiltio octadecileno, neopentiltio pentadecileno, metilsulfinil nonadecileno, bencilsulfinil pentadecileno, fenilsulfinil octadecileno, propiltio octadecileno, octiltio pentadecileno, nonilsulfinil nonadecileno, octilsulfinil hexadecileno, metiltio nonadecileno, isopropiltio octadecileno, fenilsulfonil pentadecileno, metilsulfonil nonadecileno, noniltio pentadecileno, feniltio octadecileno, etiltio nonadecileno, benciltio undecileno, fenetiltio pentadecileno, sec-butiltio octadecileno, naftiltio undecileno y similares; alcoxicarbonilalquilenos tales como metoxicarbonileno, etoxicarbonileno, butoxicarbonileno y similares; cicloalquilenos tales como ciclohexileno, ciclopentileno, ciclo-octileno, cicloheptileno y similares; alcoxialquilenos tales como metoxi-metileno, etoxi-metileno, butoxi-metileno, propoxi-etileno, pentoxi-butileno y similares; ariloxialquilenos y ariloxiarilenos tales como fenoxifenileno, fenoximetileno y similares; ariloxialquilenos tales como fenoxidecileno, fenoxioctileno y similares; arilalquilenos tales como bencileno, pentileno, 8-feniloctileno, 10-fenildecileno y similares; alquilarilenos tales como 3-decilfenileno, 4-octilfenileno, 4-nonilfenileno y similares; y sustituyentes de poli(propileno glicoles) y poli(etileno glicoles) tales como etileno, propileno, butileno, fenileno, bencileno, tolieno, p-estirileno, p-fenilmetileno, octileno, dodecileno, octadecileno, metoxi-etileno, radicales de las fórmulas $-C_3H_6COO-$, $-C_5H_{10}COO-$, $-C_7H_{10}COO-$, $-C_7H_{14}COO-$, $-C_9H_{18}COO-$, $-C_{11}H_{22}COO-$, $-C_{13}H_{26}COO-$, $-C_{15}H_{30}COO-$, y $-C_{17}H_{34}COO-$ y $-C=C(CH_3)COOCH_2CH_2-$, y similares. Tales radicales de tetra-, tri-, y di-amonio, -sulfonio, -fosfonio, -oxonio; amonio/sulfonio; amonio/fosfonio; amonio/oxonio; fosfonio/oxonio; sulfonio/oxonio; y sulfonio/fosfonio son bien conocidos en la especialidad y se pueden derivar de las/los correspondientes aminas, fosfinas, alcoholes o éteres, y sulfuros.
- Otros compuestos de agentes espaciadores útiles son unos compuestos con múltiples iones de onio, que incluyen por lo menos dos iones de amonio, fosfonio, sulfonio y/u oxonio primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios, que tienen la Fórmula 2, siguiente:



Formula 2

- en la que **R** es un radical espaciador de átomos, cargado con alquileno, aralquileno o alquileno sustituido, que fluctúan de manera preferible entre C_3 y C_{24} , de manera más preferible entre aproximadamente C_3 y C_6 para materiales estratificados con una densidad de cargas relativamente alta (de 150 miliequivalentes/100 gramos de C.E.C. a 70 miliequivalentes/100 gramos de C.E.C.); y de manera preferible desde C_6 hasta C_{12} para materiales estratificados con una densidad de cargas de mediana hasta baja (de 70 miliequivalentes/100 gramos de C.E.C. a 30 miliequivalentes/100 gramos de C.E.C. **R** puede ser de cadena lineal o ramificada, incluyendo mezclas de tales radicales, es decir C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} , C_{22} , C_{23} y C_{24} , a solas o en cualquier combinación; **R**₁, **R**₂, **R**₃ y **R**₄ son unos radicales, iguales o diferentes, seleccionados entre el conjunto que consiste en hidrógeno, alquilo, aralquilo, bencilo, bencilo sustituido, p.ej. sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificada y sustituido con halógeno; alquilo etoxilado o propoxilado; bencilo etoxilado o propoxilado; p.ej. con 1-10 moles de etoxilación o 1-10 moles de propoxilación. **Z**¹ y **Z**², iguales o diferentes, pueden ser inexistentes, o pueden ser cualquiera de los radicales descritos para **R**₁, **R**₂, **R**₃ o **R**₄. También, uno o ambos de los **Z**¹ y **Z**² pueden incluir uno o más átomos o una o más moléculas del tipo de iones de onio, que se han cargado positivamente.

- Se puede usar en la práctica de este invento cualquier material de filosilicato estratificado hinchable que sorba suficientemente el agente espaciador de iones de onio para aumentar el espaciamiento intercapas entre plaquitas de filosilicato adyacentes por al menos aproximadamente 3Å, de manera preferible al menos aproximadamente 5Å. Unos útiles materiales estratificados incluyen filosilicatos tales como minerales de arcillas de esmectitas; p.ej. montmorillonita, particularmente montmorillonita sódica, montmorillonita magnésica y/o montmorillonita cálcica; nontronita, beidellita; laponita; yakhontovita; zincsilita; volkonskoita; hectorita; saponita; ferrosaponita; sauconita; swinefordita; pimelita; sobockita; estevensita; esvinfordita; vermiculita; arcillas sintéticas, minerales de illitas/esmectitas estratificadas mixtas, tales como rectorita, tarosovita, y ledikita; adiciones de illitas a mezclas con los minerales arcillosos antes mencionados, silicatos de magnesio y aluminio; filosilicatos sometidos a intercambio de iones, incluyendo filosilicatos homoiónicos y/o protonados; y mezclas de cualesquiera dos o más de los filosilicatos antes enumerados. Unas mezclas ilustrativas incluyen cualesquiera de los filosilicatos, antes enumerados, en las que uno de los anteriores filosilicatos antes enumerados está presente en una proporción que fluctúa aproximadamente 1 % - 99 % en peso, y el otro filosilicato está presente en una proporción que fluctúa entre 99 % y 1 % en peso, o en las que uno de los filosilicatos antes enumerados está presente en una proporción mayor que 50 % en peso y el otro filosilicato está presente en una proporción menor que 50 % en peso; o en las que uno de los filosilicatos antes enumerados está presente en una proporción de 50 % en peso y un segundo filosilicato está presente en una proporción de 50 % en peso; o en las que uno de los filosilicatos antes enumerados está presente en una proporción de aproximadamente 10 % en peso y el otro filosilicato está presente en una proporción de

aproximadamente 90 % en peso; o en las que uno de los filosilicatos antes enumerados está presente en una proporción de aproximadamente 20 % en peso y el otro filosilicato está presente en una proporción de aproximadamente 80 % en peso; o en las que uno de los filosilicatos antes enumerados está presente en una proporción de aproximadamente 30 % en peso y el otro filosilicato está presente en una proporción de aproximadamente 70 % en peso; o en las que uno de los filosilicatos antes enumerados está presente en una proporción de alrededor de 40 % en peso y el otro filosilicato está presente en una proporción de aproximadamente 60 % en peso. El porcentaje antes indicado está basado en el peso de la mezcla de arcillas.

Unos preferidos materiales estratificados hinchables son filosilicatos del tipo 2:1 que tienen una carga eléctrica negativa sobre las capas que fluctúa entre aproximadamente 0,15 y aproximadamente 0,9 cargas por unidad de fórmula y un número conmensurado de cationes metálicos intercambiables en los espacios intercapas. Unos materiales estratificados sumamente preferidos son minerales de arcillas de esmectitas tales como montmorillonita, nontronita, beidellita, volkonskoita, hectorita, saponita, sauconita, sobockita, estevensita y esvinfordita.

Tal como se usa en el presente contexto el “espaciamiento intercapas” se refiere a la distancia entre las caras internas de las capas de filosilicatos adyacentes cuando ellas son ensambladas en el material estratificado antes de que tenga cualquier lugar cualquier deslaminación (exfoliación). Los materiales arcillosos preferidos incluyen generalmente cationes intercapas tales como los de Na^+ , Ca^{+2} , K^+ , Mg^{+2} , Al^{+3} , NH_4 y similares, incluyendo unas mezclas de ellos, y pueden ser sometidos a intercambio de iones para incluir otros cationes tales como los elementos procedentes de los grupos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8, de la tabla periódica, estaño y plomo.

Los iones de onio pueden ser introducidos dentro (sorbidos en el interior) de los espacios intercapas de los filosilicatos estratificados de un cierto número de maneras. En un método preferido de intercalar los iones de onio entre las plaquitas adyacentes del material estratificado, el material de filosilicato es suspendido en agua, p.ej. con 5-20 % en peso del material de filosilicato estratificado y 80-95 % en peso de agua, y el compuesto con iones de onio es disuelto en el agua en la que está suspendido el material de filosilicato. Si es necesario, el compuesto con iones de onio puede ser disuelto primeramente en un disolvente orgánico, p.ej., propanol. El material de filosilicato es luego separado desde el agua de la suspensión y secado suspendiendo las plaquitas y los tactoides de silicatos individuales en un vehículo líquido.

Para conseguir una intercalación suficiente de los iones de onio entre las plaquitas adyacentes del filosilicato estratificado, la composición intercalante de filosilicato/iones de onio contiene preferiblemente una relación molar de iones de onio a filosilicato estratificado de por lo menos de 0,25:1, más preferiblemente por lo menos 0,5:1 para que los iones de onio intercambien cationes intercapas con la arcilla de esmectita, de manera sumamente preferible de 1:1, basado en el peso en seco de filosilicato, de manera tal que el resultante filosilicato intercalado con iones de onio tiene unas superficies interiores de plaquitas que son suficientemente hidrófobas y están suficientemente espaciadas para la exfoliación y la suspensión de las plaquitas y de los tactoides individuales en un vehículo líquido. El vehículo de los iones de onio (preferiblemente agua, con o sin un disolvente orgánico) se puede añadir primeramente solubilizando o dispersando el compuesto con iones de onio en el vehículo; o un compuesto con iones de onio seco y un filosilicato estratificado relativamente seco (que de manera preferible contiene por lo menos aproximadamente 4 % en peso de agua) se pueden entremezclar y el vehículo intercalante se puede añadir a la mezcla, o al filosilicato antes de añadir el ion de onio seco. Cuando se intercala el filosilicato con iones de onio en forma de una suspensión, la proporción de agua puede variar sustancialmente, p.ej. desde aproximadamente 4 % en peso, de manera preferible desde un mínimo de por lo menos aproximadamente 30 % en peso de agua, sin ningún límite superior para la cantidad de agua en la composición intercalante (el material intercalado de filosilicato es separado con facilidad desde la composición intercalante debido a su hidrofobicidad después del tratamiento con iones de onio).

Alternativamente, el vehículo intercalante de iones de onio, p.ej. agua, con o sin un disolvente orgánico, se puede añadir directamente al filosilicato antes de añadir el compuesto con iones de onio, ya sea seco o en solución. La sorción de las moléculas del compuesto con iones de onio se puede realizar exponiendo el filosilicato a un compuesto con iones de onio seco o líquido en la composición intercalante de iones de onio, que contiene por lo menos aproximadamente 2 % en peso, de manera preferible por lo menos aproximadamente 5 % en peso del compuesto con iones de onio, de manera más preferible al menos aproximadamente 10 % en peso del compuesto con iones de onio, basado en el peso en seco del material de filosilicato estratificado.

De acuerdo con un método de emulsión que consiste en intercalar los iones de onio entre las plaquitas del material de filosilicato estratificado, el filosilicato, que de manera preferible contiene por lo menos aproximadamente 4 % en peso de agua, de manera más preferible de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en peso de agua, se mezcla con una solución en agua y/o en un disolvente orgánico de un compuesto de agente espaciador de iones de onio en una relación suficiente para proporcionar por lo menos aproximadamente 5 % en peso, de manera preferible por lo menos aproximadamente 10 % en peso de un compuesto con iones de onio, basándose en el peso en seco del material de filosilicato estratificado.

Los agentes espaciadores de iones de onio tienen una afinidad para el filosilicato de manera tal que ellos son sorbidos entre, y son sometidos a intercambio de iones con, los cationes de las superficies internas de las plaquitas de silicato, en los espacios intercapas.

Usos terapéuticos para el material de filosilicatos estratificados

- 5 Hablando en términos generales, el material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, destinado a usarse en el invento, es útil para tratar una hipercolesterolemia en un mamífero así como para proporcionar un vehículo de suministro para agentes terapéuticos (incluyendo agentes que disminuyen el colesterol, agentes que disminuyen los triglicéridos y agentes que disminuyen otros lípidos.
- 10 En un aspecto, el material de filosilicato estratificado reduce el colesterol dietético por eliminación del colesterol desde el tracto gastrointestinal. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, la eliminación del colesterol desde el tracto gastrointestinal usando el material de filosilicato estratificado que aquí se describe, se realiza por uno o más mecanismos seleccionados entre el conjunto que consiste en absorción, adsorción, formación de compuestos complejos iónicos, formación de compuestos complejos electrostáticos, quelación, unión por enlaces de hidrógeno,
- 15 iones-dipolos, dipolos/dipolos, fuerzas de Van Der Waals, y cualesquiera combinaciones de los mismos. En un aspecto, el material de filosilicato estratificado interfiere con el mecanismo de la lipasa pancreática de una manera similar a la del fármaco contra la obesidad orlistato (Xenical®). El orlistato reduce la absorción de grasa intestinal inhibiendo a la lipasa pancreática. Otro agente inhibidor de la lipasa, denominado GT 389-255, está siendo desarrollado por la entidad Peptimmune. El GT 389-255 es una combinación de un agente inhibidor y de un polímero
- 20 diseñado para fijar los triglicéridos no digeridos, permitiendo de esta manera una excreción aumentada de grasas sin efectos colaterales, tales como defecaciones oleosas que aparecen con el orlistato. En un aspecto, el material de filosilicato estratificado suprime la adsorción de colesterol bloqueando el proceso degradante del colesterol dentro del tracto gastrointestinal, que da como resultado una solubilidad disminuida del colesterol durante la difusión intestinal (Wang y colaboradores, Annu. Rev. Physiol., 69:221-48, 2007).
- 25 En otro aspecto, el material de filosilicato estratificado aumenta el espesor de la capa de agua no agitada que cubre a la mucosa del intestino delgado, reduciendo de esta manera la difusión del colesterol.
- En otro aspecto, el material de filosilicato estratificado interfiere con la formación de micelas de ácidos biliares alrededor del colesterol presente en el tracto gastrointestinal. Como resultado de ello, el colesterol permanece insoluble y no es transportado a, y por lo tanto no es absorbido por, la capa de agua no agitada de los microvellos.
- 30 En otro aspecto, el filosilicato estratificado aumenta la viscosidad del contenido intestinal y reduce la eficiencia de absorción de colesterol (Carr y colaboradores, J. Nutr. 126: 1463-1469, 1996).
- En todavía otro aspecto, el material de filosilicato estratificado interactúa con unas micelas que contienen colesterol y reduce la velocidad de difusión del colesterol desde una micela a la mucosa del intestino delgado. Como resultado de ello, se reduce la cantidad de colesterol absorbido.
- 35 En una forma de realización el invento incluye el material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, destinado a usarse en un método para reducir la hipercolesterolemia en un mamífero.
- En un aspecto, el material de filosilicato estratificado es formulado dentro de una composición que comprende un vehículo, un diluyente o un excipiente aceptable farmacéuticamente.
- 40 En una forma de realización, el mamífero es un ser humano. En otras formas de realización el mamífero es un animal. Unos animales ilustrativos incluyen animales de granja, tales como caballos, vacas, ovejas, cerdos, alpacas, llamas y cabras; animales de compañía, tales como perros y gatos; animales exóticos y/o de parques zoológicos; animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas, conejos, cobayas y hámsteres.
- En una forma de realización, una composición que comprende el material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, comprenderá además un agente terapéutico además del material de filosilicato estratificado. El agente
- 45 terapéutico puede ser una pequeña molécula o una macromolécula, tal como un péptido, una proteína o un ácido nucleico. En ciertos aspectos, el agente terapéutico se selecciona entre el conjunto que consiste en agentes inhibidores de la absorción de colesterol (que incluyen, pero no se limitan a, ezetimibe (ZETIA, EZETROL, EZEMIBE, de Merck o Schering-Plough); agentes inhibidores de lipasas, véase p.ej. la patente de los EE.UU. nº 6.432.200 (que incluyen, pero no se limitan a, orlistato (Xenical®) y GT 389-255); resinas que fijan a los ácidos biliares, que interrumpen el reciclado de ácidos biliares del intestino al hígado (que incluyen, pero no se limitan a, colestiramina (QUESTRAN LIGHT, de Bristol-Myers Squibb), e hidrocloreuro de colestipol (COLESTID, de Pharmacia & Upjohn Company); estatinas, que inhiben la síntesis de colesterol bloqueando a la HMGCoA - que es la enzima clave implicada en una biosíntesis de colesterol (que incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (MEVACOR, de Merck & Co., Inc.), un producto natural derivado de una cepa de Aspergillus, pravastatina (PRAVACHOL, de Bristol-
- 50

Myers Squibb Co.), y atorvastatina (LIPITOR, de Warner Lambert), cerivastatina (BAYCOR (de Bayer), fluvastatina (LESCOL (de Sandoz)), y simvastatina (ZOCOR (de Merck)); niacina, un complejo con vitamina B soluble en agua que disminuye la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y es efectivo en la disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL); los fibratos, que incluyen, pero no se limitan a, clofibrato (ATROMID-S, de Wyeth-Ayerst Laboratories), y gemfibrozil (LOPID, de Parke-Davis), que disminuyen los triglicéridos de suero reduciendo la fracción de VLDL y pueden dar lugar en algunas poblaciones de pacientes a unas modestas reducciones del colesterol en plasma; una terapia de reemplazo de estrógenos, que disminuye los niveles de colesterol en mujeres en la edad posterior a la menopausia; ácidos alfa, omega-dicarboxílicos de cadena larga se ha informado que disminuyen los triglicéridos y el colesterol en suero (véanse, p.ej. Bisgaier y colaboradores, 1998, J. Lipid Res. 39:17-30; documento WO 98/30530; patente de los EE.UU. nº 4.689.344; documento WO 99/00116; patente de los EE.UU. nº 5.756.344; patente de los EE.UU. nº 3.773.946; patente de los EE.UU. nº 4.689.344; patente de los EE.UU. nº 4.689.344; patente de los EE.UU. nº 4.689.344 y patente de los EE.UU. nº 3.930.024); se describen otros compuestos que incluyen unos éteres (véanse p.ej. la patente de los EE.UU. nº 4.711.896; la patente de los EE.UU. nº 5.756.544; y la patente de los EE.UU. nº 6.506.799), fosfatos de dolicol (patente de los EE.UU. nº 4.613.593), y derivados de azolidinadiona (patente de los EE.UU. nº 4.287.200) como que disminuyen los niveles de triglicéridos y de colesterol en suero.

En todavía otra forma de realización, el material de filossilicato estratificado es utilizado como un vehículo de suministro. En una variante, el material de filossilicato estratificado es un vehículo de suministro para ácidos nucleicos y proteínas. En otra variante, el material de filossilicato estratificado es un vehículo de suministro para uno de los agentes terapéuticos que aquí se describen. La fijación de un agente terapéutico a un material de filossilicato estratificado puede mejorar su suministro y su absorción a través de las membranas de mucosas, incluyendo las membranas oculares, dérmicas, nasales e intestinales. Una liberación de fármacos a partir de los filossilicatos estratificados puede ser inducida mediante el pH, cambios en la fuerza iónica y/o como respuesta a la temperatura, la corriente iónica o los ultrasonidos. En una forma de realización, el material de filossilicato estratificado es el vehículo de suministro.

En otras formas de realización, el material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, se usa en lugar de, o en conjunción con, otros vehículos de suministro de fármacos conocidos en la especialidad, con el fin de aumentar la permeabilidad y la absorción de membranas directoras hacia células. Unos sistemas ilustrativos de suministro de fármacos conocidos en la especialidad incluyen los que se describen en las patentes de los EE.UU. nºs 6.838.528; 6.797.704; 6.730.334; 6.706.289; 6.482.439; 6.443.989; 6.383.478; 6.165.440; 5.780.044; 5.759.563; 5.565.215 y las publicaciones de solicitudes de patente de los EE.UU. nºs 2007/0059327; 2007/0053845; 2007/00036278; 2007/0031340; 2007/0026048; 2007/0003610; 2006/0193787; 2006/0188543; 2006/0149392; 2006/0105049; 2006/0057206; 2006/0034925; 2005/0266090; 2005/0260276; 2005/0249798; 2005/0249774; 2005/0220754; 2005/0209345; 2005/0058603; 2005/0152965; 2005/0089572; y 2005/0058701.

35 Rutas de administración y dosificación

El material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, usado a solas, o de combinación con uno o más agentes terapéuticos como los que aquí se describen, está destinado a usarse por administración por cualquier ruta que suministre una dosificación efectiva al deseado sitio de acción, con unos efectos colaterales aceptables (preferiblemente mínimos). Se conocen numerosas rutas de administración, incluyendo, por ejemplo, la administración por vía oral, rectal, vaginal, transmucosal, bucal o intestinal, el suministro parenteral, incluyendo inyecciones intraperitoneales, intramusculares, subcutáneas e intramedulares, así como inyecciones intratecales, cutáneas o intradérmicas; aplicación por vía respiratorias o por inhalación, nasal, pulmonar y tópica, incluyendo las aplicaciones oculares y transdérmicas.

45 Cuando se usan en el tratamiento anterior o en otros tratamientos, una "cantidad efectiva terapéuticamente" o "una cantidad efectiva" de un material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, o de una composición que comprende un material de filossilicato estratificado, significa que se proporciona una cantidad suficiente del material de filossilicato estratificado para tratar trastornos, con una razonable relación de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total del material de filossilicato estratificado será
50 decidido por el médico encargado del caso, dentro del ámbito de un juicio médico sano. El específico nivel de dosis efectiva terapéuticamente para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad de este trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico
55 empleado, la duración del tratamiento; los fármacos usados de combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las especialidades médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la experiencia en la especialidad comenzar con unas dosis del compuesto a unos niveles más bajos que los requeridos para conseguir el deseado efecto terapéutico y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

La dosis diaria total de un material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, que se administra a un individuo mamífero, fluctúa entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 200 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria efectiva puede ser dividida en múltiples dosis con finalidades de administración; consiguientemente unas composiciones de una sola dosis pueden contener unas cantidades o submúltiplos de ellas tales que se constituya la dosis diaria. El régimen de dosificación de una composición de filossilicato a solas o de combinación tal como aquí se describe para su uso en un tratamiento contra el colesterol, será determinado por el médico encargado del caso, considerando diversos factores que modifican la acción de filossilicato, p.ej. la edad del paciente, el sexo y la dieta; la gravedad de cualquier infección, el momento de administración y otros factores clínicos.

Las formas de dosificación por vía oral incluyen tabletas, capletas (cápsulas-tabletas), soluciones, suspensiones y/o jarabes y pueden comprender también una pluralidad de gránulos, perlas, polvos o gránulos comprimidos, que pueden ser encapsulados o no. Dichas formas de dosificación se preparan usando métodos convencionales, que son conocidos para los que se encuentran en el campo de formulación de productos farmacéuticos y que se describen en los textos pertinentes, (p.ej. en la obra de Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra). Las tabletas y las cápsulas representan las más convenientes formas de dosificación por vía oral, en cuyo caso se emplean unos vehículos farmacéuticos sólidos.

Las tabletas se pueden producir usando procesos clásicos de tratamiento de tabletas y equipos para ellos. Un método para formar tabletas consiste en una compresión directa de una composición pulverulenta cristalina o granular, que contiene el o los agente(s) activo(s), a solas o de combinación con uno o más vehículos, aditivos o similares. Como una alternativa a la compresión directa, se pueden producir tabletas usando procesos de granulación en húmedo o de granulación en seco. Las tabletas pueden también ser moldeadas en vez de comprimidas, comenzando con un material húmedo o manejable de otra manera.

Además del material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, usado a solas, o de combinación como aquí se describe, las tabletas preparadas para una administración por vía oral contendrán generalmente otros materiales tales como agentes aglutinantes, diluyentes, lubricantes, desintegrantes, materiales de carga, estabilizadores, tensioactivos, conservantes, agentes colorantes, agentes saboreantes y similares. Los agentes aglutinantes se usan para conferir cualidades cohesivas a una tableta, y por consiguiente aseguran que la tableta permanezca intacta después de una compresión. Unos apropiados materiales aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, un almidón (incluyendo un almidón de maíz y un almidón previamente gelatinizado), una gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), un poli(etilen glicol), propilen glicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas; p.ej. goma arábiga, alginato de sodio, una poli(vinilpirrolidona), polímeros celulósicos (incluyendo una hidroxipropil celulosa), una hidroxipropil metil celulosa, una metil celulosa, una etil celulosa, una hidroxietil celulosa, y similares) y Veegum. Unos agentes diluyentes son necesarios típicamente para aumentar el volumen de manera tal que se proporcione a fin de cuentas una tableta con un tamaño práctico. Unos agentes diluyentes apropiados incluyen fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, una celulosa, un caolín, manitol, cloruro de sodio, un almidón seco y un azúcar pulverulento. Los lubricantes se usan para facilitar la producción de las tabletas; ejemplos de apropiados lubricantes incluyen, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de teobroma, glicerol, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los agentes desintegrantes se usan para facilitar la desintegración de la tableta, y son generalmente almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Los materiales de carga o relleno incluyen, por ejemplo, unos materiales tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, un caolín, una celulosa pulverulenta y una celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Se usan agentes estabilizados para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de los fármacos, que incluyen, por vía de ejemplo, reacciones de oxidación. Los agentes tensioactivos pueden ser agentes activos superficialmente aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos.

La forma de dosificación puede ser también una cápsula, en cuyo caso la composición que contiene el material de filossilicato estratificado puede ser encapsulada en la forma de un material líquido o sólido (incluyendo materiales en forma de partículas, tales como gránulos, perlas, polvos o gránulos comprimidos). Unas cápsulas apropiadas pueden ser o bien duras o blandas, y generalmente están hechas de una gelatina, un almidón o un material celulósico, siendo preferidas las cápsulas de gelatina. Las cápsulas de gelatina dura de dos piezas son preferiblemente selladas, tal como con bandas de gelatina o similares. (Véase p.ej. la obra de Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra), que describe materiales y métodos para producir productos farmacéuticos encapsulados.

Las formas de dosificación sólidas, ya sean tabletas, cápsulas, capletas o materiales en forma de partículas, pueden, si se desea, ser revestidas de manera tal que se proporcione una liberación retardada. Unas formas de dosificación con revestimientos para liberación retardada se pueden producir usando clásicos procesos y equipos para revestir. Tales procesos son bien conocidos para los expertos en la especialidad y se describen en los textos pertinentes (véase p.ej. la obra de Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra). Generalmente, después de la preparación de la forma de dosificación sólida, se aplica una composición de revestimiento con liberación retardada usando una bandeja para revestir, una técnica de atomización sin aire, un equipo de revestimiento de lecho fluidizado, u otros medios similares. Las composiciones para el revestimiento con liberación

5 retardada comprenden un material polimérico, p., ej. un butirato ftalato de celulosa, un hidrógeno ftalato de celulosa, un propionato ftalato de celulosa, un poli(acetato ftalato de vinilo), un acetato ftalato de celulosa, un acetato trimelitato de celulosa, un ftalato de hidroxipropil metil celulosa, un acetato de hidroxipropil metil celulosa, un succinato de dioxipropil metil celulosa, una carboximetil etil celulosa, un acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, polímeros y copolímeros formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, y/o ésteres de los mismos.

10 Las formas de dosificación con liberación prolongada proporcionan una liberación de los fármacos durante un periodo de tiempo prolongado, y pueden ser o no de liberación retardada. Generalmente, tal como será apreciado por los que tienen una experiencia ordinaria en la especialidad, las formas de dosificación de liberación prolongada se formulan dispersando un fármaco dentro de una matriz de un material bioerosionable (hidrolizable) gradualmente, tal como un material plástico insoluble, un polímero hidrófilo, o un compuesto graso, o por revestimiento con dicho material de una forma de dosificación sólida que contiene fármacos. Unas matrices de material plástico insolubles pueden estar compuestas por ejemplo, de un poli(cloruro de vinilo) o un polietileno. Unos polímeros hidrófilos útiles para proporcionar un revestimiento de liberación prolongada o polímeros celulósicos de matriz incluyen, sin ninguna limitación: polímeros celulósicos tales como una hidroxipropil celulosa, una hidroxietil celulosa, una hidroxipropil metil celulosa, una metil celulosa, una etil celulosa, un acetato de celulosa, un acetato ftalato de celulosa, un acetato trimelitato de celulosa, un ftalato de hidroxipropil metil celulosa, un ftalato de hidroxipropil celulosa, un hexahidroftalato de celulosa, un acetato hexahidroftalato de celulosa y una carboximetil celulosa sódica, polímeros y copolímeros de ácidos acrílicos, preferiblemente formados a base de ácido acrílico, ácido metacrílico, ésteres alquílicos de ácido acrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico, y similares, p.ej. copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, con un terpolímero acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (vendido bajo el nombre comercial registrado Eudragit RS) preferidos; polímeros y copolímeros vinílicos tales como una poli(vinil pirrolidona) un poli(acetato de vinilo), un poli(acetato y ftalato de vinilo), un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico y copolímeros de etileno y acetato de vinilo; zeína, y goma laca, goma laca amoniacada, goma laca-alcohol acetílico, y goma laca - estearato de n-butilo. Unos compuestos grasos para su uso como un material de matriz de liberación prolongada incluyen, pero no se limitan a, ceras en general (p.ej. cera de carnauba) y triestearato de glicerilo.

30 Aunque la presente composición está destinada a usarse mediante administración por vía oral, se consideran asimismo otras modalidades de administración. Unas modalidades ilustrativas de administración incluyen la administración por las vías transmucosal (p.ej. las patentes de los EE.UU. n.ºs. 5.288.498; 6.248.760; 6.355.248; 6.548.490), transuretral (p.ej. las patentes de los EE.UU. n.ºs 5.919.474 y 5.925.629), vaginal o perivaginal (p.ej. las patentes de los EE.UU. n.ºs. 4.211.679; 5.491,171 y 6.576.250) e intranasal o por inhalación (p.ej. las patentes de los EE.UU. n.ºs. 4.800.878; 5.112.804; 5.179.079; 6.017.963; 6.391.318 y 6.815.424. Una persona con experiencia en la especialidad sería capaz de modificar una composición que comprenda un material de filosilicato estratificado usado a solas o de combinación como aquí se describe, para que se use en cualquiera de las modalidades de administración que aquí se han descrito.

40 Las composiciones de este invento se pueden emplear en mezcla con excipientes convencionales, es decir sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas aceptables farmacéuticamente apropiadas para la aplicación por vía tópica, que no reaccionan perjudicialmente con el ácido o con el alcohol que hay en la composición. Las composiciones del invento deben incluir también agentes diluyentes, materiales de carga y relleno, sales, agentes tamponadores, agentes estabilizadores, agentes solubilizantes, y otros materiales bien conocidos en la especialidad (Remington's Pharmaceutical Sciences edición 16ª, Osol, A. Coordinador de edición (1980).

45 El material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, del invento se administra en una concentración (p/v = en peso/volumen) que fluctúa entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 20 %, o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 % o en una concentración de aproximadamente 2 % aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 % o aproximadamente 20 %.

Terapia de combinación

50 El invento contempla además otros agentes terapéuticos para su uso además del material de filosilicato estratificado, que poseen la capacidad de reducir el nivel de colesterol y/o de las LDL y/o de los triglicéridos y/o de otros lípidos en la sangre de un mamífero y son considerados útiles en una composición puesta de combinación con el material de filosilicato estratificado de acuerdo con el presente invento. En una forma de realización, el material de filosilicato estratificado y el agente terapéutico, destinados a usarse por administración simultánea en una cantidad combinada que sea efectiva para producir el deseado resultado terapéutico. Esto se consigue administrando una única composición o una formulación farmacológica que incluye todos los agentes activos o administrando al individuo dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en que una de las composiciones incluye el material de filosilicato estratificado, y la segunda composición incluye el agente terapéutico. El material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, y otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden o no exhibir el mismo mecanismo

mediante el cual ellos reducen los niveles de colesterol total (es decir una hipercolesteremia) y/u otros lípidos en un mamífero.

Alternativamente, el tratamiento con el material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, puede preceder o seguir a una terapia con otro agente terapéutico por unos intervalos que fluctúan entre algunos minutos y algunas semanas. En unas formas de realización, en las que dos o más composiciones terapéuticas se administran por separado, una persona generalmente se asegurara de que no expire un período de tiempo significativo entre el momento de cada suministro, de manera tal que el segundo agente terapéutico y el material de filosilicato estratificado sean todavía capaces de ejercer un efecto combinado ventajosamente. En dichos casos, se contempla que una persona podría administrar una o más composiciones dentro de un período de tiempo de aproximadamente 12-24 horas unas respecto de otras o de aproximadamente 6-12 horas unas respecto de otras, o con un tiempo de retraso de sólo aproximadamente 12 horas. En algunas situaciones, puede ser deseable prolongar, sin embargo, el período de tiempo para el tratamiento de una manera significativa, en donde transcurren desde varios días (2, 3, 4, 5, 6 ó 7) hasta varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8) entre las respectivas administraciones.

A. Agentes relacionados con estatinas

En una forma de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es un agente relacionado con las estatinas. El término "relacionado con las estatinas" se refiere a cualquier fármaco de estatina que esté actualmente en el mercado, o que sea modificado a partir de los fármacos de estatinas actualmente comercializados, y que tenga un efecto terapéutico cuando se combine con el material de filosilicato estratificado que aquí se ha descrito. Como tal, se deberá entender que se contempla que sean útiles en el presente caso unos compuestos análogos y unas variantes de las estatinas existentes con anterioridad. Dichos compuestos análogos o dichas variantes se pueden producir a través de técnicas racionales de diseño de fármacos, que sean conocidas para los que tienen experiencia en la especialidad. En particular se conocen unos fármacos de estatinas como agentes inhibidores de la HMGCoA reductasa. Estos fármacos están actualmente en uso clínico como fármacos en la batalla contra el colesterol alto y en la represión de ataques del corazón, tanto recurrentes como primeros ataques del corazón. Estos agentes tienen generalmente pocos efectos colaterales, y ayudan no solamente a disminuir el colesterol global, el colesterol de LDL y los triglicéridos sino también a aumentar el colesterol de HDL. Se considera como un aspecto del invento el uso en la terapia de combinación con otros compuestos que interfieran con la actividad de la HMGCoA reductasa).

Las estatinas son ejemplificadas por lovastatina (nº de registro de CAS 75330-75-5; también conocido como mevinolina o monacolina K), y unos compuestos análogos a este compuesto han sido descritos en numerosas publicaciones y patentes. Unas composiciones de estatinas ilustrativas, que están disponibles comercialmente, incluyen Lipitor® (atorvastatina), Pravachol® (pravastatina), Zocor® (simvastatina), Mevacor® (lovastatina), y Lescol® (fluvastatina). Los métodos para preparar tales compuestos son bien conocidos para los que poseen experiencia en la especialidad (véanse p.ej. las patentes de los EE.UU n°s 6.521.762; 4.420.491; 4.342.767; 4.319.039; 4.294.846; 4.444.784; 4.582.915 y 4.820.850). Tal como se describe en las precedentes patentes, las estatinas se producen tradicionalmente por medio de una fermentación usando organismos del género *Aspergillus*, del género *Monascus*, del género *Pleurotus*, del género *Coniothyrium* y otros similares (véase la patente de los EE.UU. n° 6.521.762 para una recopilación de dichos procesos de fermentación).

Además, se han descrito formulaciones de estatinas como un medicamento farmacéutico en p.ej. la obra the Physician's Desk Reference. Por ejemplo se describen formulaciones de tabletas de Lipitor® (atorvastatina cálcica) en las páginas 2547-2551 (Parke-Davis, NJ.) y 2610-2613 (Pfizer, NY) de la the Physician's Desk Reference (57ª edición, del 2003). Estas formulaciones se suministran en forma de unas tabletas de atorvastatina cálcica que contienen 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, y 80 mg de atorvastatina. Las tabletas se administran en unas dosis que fluctúan entre 10 mg/día y 80 mg/día. Las composiciones de Lipitor® que se usan actualmente para disminuir el colesterol en seres humanos, se pueden usar en los tratamientos combinados del presente invento para producir una mejoría terapéutica del HADDs (síndrome de dismorfia / dismetabólico asociado con el VIH) y una lipodistrofia relacionada.

El Pravachol® (pravastatina sódica; de Bristol-Myers Squibb, NY), es otra ilustrativa estatina disponible comercialmente, que se puede usar en las terapias combinadas del presente invento. El Pravachol® es suministrado como unas tabletas de 10 mg, 40 mg y 80 mg. Estas tabletas se pueden administrar en una dosis diaria que fluctúa entre 10 mg/día y 80 mg/día. En unos tratamientos ilustrativos para la hipercolesterolemia, se administran 40 mg/día como una única dosis diaria, con o sin un alimento. Sin embargo, se aprecia generalmente que esta dosis puede ser aumentada o disminuida dependiendo del nivel de la función renal y hepática del paciente que está siendo tratado. Las dosis de administración y pautas de guía del tratamiento para el Pravachol® se discuten con mayor detalle en las páginas 1101-1105 del the Physician's Desk Reference (57ª edición, de 2003) y se pueden usar para proporcionar una guía acerca del uso de las estatinas en los métodos del presente invento.

El Zocor® (simvastatina; de Merck & Co., Inc., NJ), es otra composición de estatina ilustrativa que se puede usar de combinación con el material de filosilicato estratificado del presente invento. Unas formulaciones de simvastatina se describen en las páginas 2126-2131 de la the Physician's Desk Reference (57ª edición, de 2003). Las dosis diarias

pueden fluctuar entre 5 mg/día y 80 mg/día y los que poseen experiencia en la especialidad son remitidos al the Physician's Desk Reference para una guía adicional en lo que se refiere a los protocolos de tratamiento que se pueden usar y/o modificar para el tratamiento del presente invento.

5 El Mevacor® (lovastatina; de Merck & Co., Inc. NY), y el Lescol® (fluvastatina) son otras estatinas ilustrativas que se describen en la the Physician's Desk Reference (57ª edición, de 2003) en las páginas 2036-2041 y 2283-2287, respectivamente. Los que poseen experiencia en la especialidad serán capaces de modificar con facilidad las composiciones farmacéuticas a las que antes se ha hecho referencia, que comprenden diversos agentes relacionados con estatinas para los métodos del presente invento.

10 Para los protocolos de tratamiento, los que poseen experiencia en la especialidad pueden usar las pautas de guía que se usan para cualquiera de las estatinas farmacéuticas a las que antes se ha hecho referencia. La administración de unas tabletas ordinarias que contienen una estatina, una vez, dos veces, tres o más veces por día. Correspondientemente, el profesional experto puede usar unas dosificaciones que hayan probado anteriormente ser efectivas para las indicaciones anteriores como una medida preliminar de la cantidad de cualquiera de las estatinas a las que antes se ha hecho referencia, para su uso en los métodos terapéuticos del invento.

15 Se consideran particularmente unas dosis orales de las estatinas. Dichas dosis orales pueden comprender la administración de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 80 mg de un fármaco de estatina sobre una base diaria. Sin embargo, se pueden usar también unas dosis mayores, p.ej. hasta de 200 mg/día. Por lo tanto, el individuo puede recibir 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg o más del fármaco de
20 estatina por vía oral. Desde luego, deberá entenderse que el individuo puede recibir más o menos cantidad de la estatina. También, deberá entenderse que unas dosis similares se pueden administrar a través de otras rutas de administración rutinarias. La estatina puede ser suministrada en una única dosis o alternativamente puede ser subdividida y administrada en múltiples dosis a lo largo de un período de tiempo dado.

B. Ácido nicotínico

25 En otras formas de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es el ácido nicotínico. El ácido nicotínico (la niacina) disminuye el colesterol total y de LDL y aumenta el colesterol de HDL y también disminuye los triglicéridos. La dosis de niacina que se requiere para disminuir el colesterol es aproximadamente 100 veces más que la Recommended Daily Allowance (RDA = permisión diaria recomendada) para la niacina y por lo tanto puede potencialmente ser tóxica. Por lo tanto, el fármaco debe ser ingerido bajo el cuidado de un doctor en medicina.

30 C. Fibratos

En todavía otra forma de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es un fibrato. Los derivados de ácido fibrato (fibratos) son una clase de medicaciones que disminuyen los niveles de triglicéridos en sangre. Los fibratos disminuyen los niveles de triglicéridos en sangre por reducción de la producción de las VLDL en el hígado y por aceleración de la eliminación de triglicéridos desde la sangre. Los fibratos son también modestamente efectivos
35 para aumentar los niveles de colesterol de HDL en sangre; sin embargo, los fibratos no son efectivos para disminuir el colesterol de LDL. Unos fibratos ilustrativos incluyen, pero no están limitados a, bezafibrato (p.ej. Bezalip®), ciprofibrato (p.ej. Modalim®), clofibrato, gemfibrozil (p.ej. Lopid®) y fenofibrato (p.ej. TriCor®).

D. Resinas para ácidos biliares

40 En todavía otra forma de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es una resina de ácido biliar. Las resinas para ácidos biliares, también conocidas como secuestrantes de ácidos biliares, se usan principalmente para tratar a pacientes con un nivel moderadamente elevado de colesterol de LDL y cuando es necesaria una terapia con fármacos que disminuyen el colesterol en seres humanos adultos jóvenes y en mujeres antes de la menopausia. Ellas se combinan también algunas veces con otros fármacos que disminuyen el colesterol tales como las "estatinas" para disminuir unos niveles muy altos de colesterol. Unas resinas para ácidos biliares
45 ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, colestiramina, colestipol (Colestid), y colsevelam (Welchol).

E. Agentes inhibidores de la absorción de colesterol

En todavía otra forma de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es un agente inhibidor de la absorción de colesterol. El ezetimibe (Zetia®. Ezetrol®, Ezemibe®) es el único fármaco recetable actualmente en esta clase. Este fármaco impide que el colesterol dietético sea absorbido a partir del intestino delgado y entre en la
50 sangre, disminuyendo de esta manera los niveles de colesterol en sangre. Se contemplan particularmente unas composiciones sinérgicas que comprenden un agente inhibidor de la absorción de colesterol y un material de filosilicato estratificado que aquí se ha descrito.

F. Ácido salicílico

También se contempla como un agente terapéutico en la terapia de combinación el ácido salicílico (aspirina). Se ha mostrado que la aspirina tiene un efecto protector contra ataques del corazón en pacientes con vasos sanguíneos obstruidos, y también se puede usar en una composición de acuerdo con el presente invento. Se cree que el mecanismo de reducción del colesterol está basado en las propiedades ácidas de la aspirina, y como tal el ácido desconjuga el complejo de bilis y colesterol (o la micela de colesterol), reduciendo la biodisponibilidad.

G. Fitosteroles

En otra forma de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es un fitosterol. Los fitosteroles, también conocidos como esteroides o estanoles de plantas, son unos lípidos que tienen estructuras químicas similares a la del colesterol, que están presentes en todas las plantas, incluyendo, pero sin limitarse a, legumbres, frutas y granos, particularmente en nueces, semillas y aceites vegetales. Los fitosteroles inhiben la absorción intestinal del colesterol, disminuyendo de esta manera los niveles en plasma del colesterol total y del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Un consumo diario de aproximadamente uno o dos gramos de fitosteroles reduce el riesgo de una enfermedad cardiovascular en aproximadamente un 25 hasta aproximadamente 28 % sin causar efectos desfavorables de ningún tipo. Se ha mostrado también que un consumo dos veces por día de aproximadamente 0,40 gramos de fitosteroles o de aproximadamente 0,65 gramos de ésteres de fitosteroles disminuye los niveles de colesterol total y los niveles de colesterol de LDL en hasta un 10 %. Un extracto de la planta - sitosterol - está disponible en un producto denominado Take Control (de Lipton). Y un extracto de agujas de pino - sitostanol - está disponible en un producto similar denominado Benechol (de McNeil). Se contempla también el uso de un policosanol, derivado de ceras de diversas plantas, que incluyen, pero no se limitan a, caña de azúcar y ñames (batatas). Se contempla también el uso de estigmastanol (de Sigma Aldrich).

H. Alginatos y pectinas.

En todavía otra forma de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es un polisacárido que incluye, pero no se limita a, un alginato, una pectina, goma gelana, goma xantana y zooglano. Se informa de que los alginatos, las pectinas y sus modificaciones interactúan con el colesterol dietético y afectan a su absorción y excreción (véanse las patentes de los EE.UU. n.ºs 5.141.927; 5.597.810; 7.026.302, la patente japonesa n.º 09235234, y la cita de Kimura y colaboradores, J. Ethnopharmacol., 54(1):47 54 (1996)).

I. Lecitina

En otra forma de realización, el agente terapéutico en la terapia de combinación es la lecitina (CAS # 8002-43-5). La lecitina se usa usualmente como un sinónimo de fosfatidilcolina, que es un fosfolípido que es el componente principal de una fracción de fosfátido aislada a partir de la yema de huevo o de las habas de soja. La lecitina está disponible comercialmente en una alta pureza como un suplemento alimenticio y para usos médicos. Por ejemplo el producto Lecithin 19 Grain es vendido sin receta y se ha informado que reduce el colesterol.

J. Productos nutracéuticos

Los productos nutracéuticos son considerados también para su uso en la terapia de combinación. En una forma de realización, el producto nutracéutico es un extracto del té verde. El té verde contiene aceites volátiles, vitaminas, minerales y cafeína, pero los constituyentes principales que tienen interés son los polifenoles, particularmente la catequina denominada galato de epigallocatequina (EGCG). Se cree que los polifenoles son responsables de la mayor parte de los cometidos del té verde para favorecer una buena salud.

Se ha mostrado que el té verde disminuye suavemente los niveles de colesterol total y mejoran el perfil de colesterol (disminuyendo el colesterol de LDL y aumentando el colesterol de HDL) en la mayor parte de los estudios (Kono y colaboradores, Japan. Prev Med., 21:526-31, 1992; Yamaguchi y colaboradores, Nip Yak Zas., 97:329-37, 1991; Sagesaka-Mitane y colaboradores, Chem Pharm Bull., ;38:790-3, 1990; Stensvold y colaboradores, Prev Med., 21:546-53, 1992) pero no en todos los estudios (Tsubono y colaboradores Ann Epidemiol., 7:280-4, 1997). El té verde puede favorecer también la salud cardiovascular haciendo que las plaquetas en la sangre sean menos pegajosas.

En otra forma de realización, el producto nutracéutico es un suplemento dietético seleccionado entre el conjunto que consiste en Cholest-Arrest® (500 mg de ajo y 200 mg de lecitina); Cholestaway® (700 mg de carbonato calcio, 170 mg de óxido de magnesio y 50 µg de picolinato de cromo), Cholest-Off® (900 mg de esteroides/estanoles de plantas), Guggul Bolic (750 mg del gugulípido (resina de goma de Commiphora mukul), y Kyolic® (600 mg de extracto de ajo envejecido y 380 mg de lecitina).

Estuches y dosis unitarias

5 En unas variantes relacionadas de las precedentes formas de realización, una composición que comprende un material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, a solas o de combinación tal como aquí se describe, puede ser dispuesta, p.ej. en un estuche o un envase o en una dosis unitaria, de manera tal que se permita la administración conjunta con uno o más otros agentes terapéuticos, pero la composición del material de filosilicato estratificado y el agente no se encuentran en forma de una mezcla. En otro aspecto, la composición del material de filosilicato estratificado y el agente están en forma de una mezcla. En algunas formas de realización, los dos componentes del estuche/de la dosis unitaria son envasados con instrucciones para administrar los dos agentes a un individuo mamífero para el tratamiento de uno/una de los trastornos y las enfermedades que antes se han indicado.

Otros aspectos y otras ventajas del presente invento se entenderán después de tomar en consideración los ejemplos ilustrativos siguientes, que no se pretende que sean limitativos de ninguna de las maneras.

EJEMPLOS

15 **Ejemplo 1** (de referencia)

El presente Ejemplo demuestra el proceso de intercambio de iones de una arcilla de esmectita desde una forma de Ca o de formas mixtas de Na/Ca hasta una arcilla de esmectita rica en Na.

20 Una arcilla de esmectita en bruto fue dispersada en agua para producir una suspensión de arcilla al 3 % en peso. Esta arcilla tiene un contenido de Na de 0,20 % en peso y un contenido de Ca de 2,10 % en peso. El análisis elemental fue medido por un método de fluorescencia de rayos X. La mezcla se entremezcló a fondo con un mezclador mecánico. El valor del pH de la suspensión de arcilla de partida es 7-8. Una resina de intercambio de iones, tal como la Amberlite 200C Na, está disponible de Rohm & Hass empaquetada en una columna de vidrio con un diámetro de 2 pulgadas (5,08 cm) y una longitud de 20 pulgadas (50,8 cm). Se usó una bomba de líquidos para bombear la suspensión de arcilla a través de la columna en un caudal de 20 ml/min. El análisis elemental de la arcilla terminada, secada a partir de la suspensión, indicó que el contenido de Na es de 3,45 % en peso y el contenido de Ca es de 0,17 % en peso. La arcilla que ha sido sometida a intercambio de iones es denominada E1-Na-arcilla. Esta arcilla tiene un espaciamiento basal de 13 Å.

30 **Ejemplo 2 -- Preparación de un material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno**

El presente Ejemplo demuestra el proceso de intercambio de iones para convertir una arcilla de esmectita sódica en una arcilla de esmectita protonada con hidrógeno (es decir la Composición A).

35 Una arcilla de esmectita, que comprendía aproximadamente 80 % de sodio y aproximadamente 20 % de calcio/magnesio como iones intercambiables, fue elaborada para dar un tamaño de partículas de aproximadamente 74 µm y fue purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. nº 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio.

40 La arcilla sometida a intercambio con sodio, purificada, fue dispersada en un agua DI filtrada para producir una suspensión de arcilla al 3 % en peso. La mezcla se entremezcló a fondo con un aparato homogeneizador de Silverson. El valor del pH de la suspensión de arcilla de partida era de aproximadamente 10. Una resina de intercambio de iones con hidrógeno, Amberlite FPC23 H, disponible de Rohm & Hass, fue empaquetada dentro de dos columnas de vidrio, que tenían un diámetro de 2 pulgadas (5,08 cm) y una longitud de 20 pulgadas (50,8 cm); se dejó un espacio de una pulgada (2,54 cm) en la parte superior de cada columna para favorecer la capacidad de las perlas para fluir. La suspensión de arcilla fue entremezclada lentamente usando una cuchilla de dispersión de 3 pulgadas (7,62 cm) a 800 rpm (revoluciones por minuto) mientras que se usó una bomba de líquidos con el fin de bombear la suspensión de arcilla a través de dos columnas empaquetadas con resina en un caudal de 20 ml/min. El pH de la suspensión de arcilla fue de 2,3 después de haber pasado a través de la segunda columna. Luego la arcilla fue irradiada con rayos gamma para evitar una contaminación con bacterias. La resultante arcilla de esmectita protonada con hidrógeno se designó como Composición A y se usó en algunos de los ensayos *in vivo* que aquí se describen.

50 La Composición A se midió en cuanto a su distribución de tamaños de partículas usando el analizador de tamaños de partículas Coulter LS230. La velocidad de circulación fue ajustada a 75 %. Se calculó la distribución usando el modelo de Fraunhofer. Una dilución 1A a 1:10 de la Composición A se produjo usando un mezclador a 7000 rpm durante 5 minutos. Las mediciones de los tamaños de partículas para la Composición A fueron las siguientes:

Muestra	Media (µm)	<10 % (µm)	<25 % (µm)	<50 % (µm)	<75 % (µm)	<90 % (µm)
Composición A	10,41	0,71	1,71	8,34	16,53	24,87

Se midieron también el potencial Z y los datos del pH. La Composición A se diluyó a 0,1 % en peso y entremezcló utilizado un mezclador a 7.000 rpm durante 3 minutos y luego se midió en cuanto al pH y al potencial Z (en mV). El resultante potencial Z fue de -45,66 mV y el pH fue de 3,1.

Ejemplo 3 (de referencia)

El presente Ejemplo demuestra la formación de una arcilla de esmectita tratada con octadecil amonio y protonada, con acetato de octadecil amonio a partir de la arcilla de esmectita de Na sometida a intercambio de iones (E1-Na-arcilla) del Ejemplo 1.

100 g de una arcilla de esmectita de sodio, E1-Na-arcilla, fue dispersada dentro de 3.000 ml de agua a través de un mezclador mecánico. Esta suspensión de arcilla fue calentada a 80 °C. Se añadieron a la suspensión de arcilla 41,5 g de acetato de octadecil amonio procedente de KAO Chemicals. La arcilla mostró una excelente floculación después de la adición del acetato de octadecil amonio. El pH de la suspensión de reacción de arcilla fue de aproximadamente 4. La arcilla fue filtrada con un papel de filtro cuantitativo regular con la ayuda de una bomba de vacío mecánica. Luego, la arcilla fue secada en un horno durante una noche a 80 °C y triturada para pasar a través de un tamiz de malla 300 como un polvo fino. Esta arcilla modificada fue denominada E2-ODA-arcilla.

Ejemplo 4 (de referencia)

El presente Ejemplo demuestra la formación de una arcilla de esmectita tratada con octadecil amonio y protonada, con una solución de iones de octadecil amonio en HCl diluido (E3-ODA-arcilla). Se midió esta muestra por difracción de rayos X en polvo para determinar el espaciamento basal de la arcilla después de un intercambio de iones. El resultado se enumera en la Tabla 1.

100 g de de la esmectita de sodio E1-Na-arcilla se dispersaron en 3.000 ml de agua a través de un mezclador mecánico. Esta suspensión de arcilla se calentó a 80 °C. Se añadieron 33,8 g de octadecilamina a 1.000 ml de agua a 70 °C y luego se mezclaron con 17,1 g de HCl 10,5 N. La solución de octadecilamina-HCl se añadió a la suspensión de arcilla, seguido por una mezclado. La suspensión de reacción tenía un pH de 4. La arcilla mostró una excelente floculación después de la adición de la solución de octadecilamina-HCl. La arcilla fue filtrada con un papel de filtro cuantitativo regular con la ayuda de una bomba de vacío mecánica. Luego la arcilla fue secada en un horno durante una noche a 80 °C y triturada para pasar a través de un tamiz de malla 300 como un polvo fino. Esta arcilla modificada fue denominada E3-ODA-arcilla. Esta muestra fue medida por difracción de rayos X en polvo para determinar el espaciamento basal de la arcilla después de un intercambio de iones. El resultado se enumera en la Tabla 2.

Tabla 2. Sumario de la arcilla tratada con ODA preparada con diferentes métodos

Ejemplo	pH de la suspensión	Filtración de la suspensión	Espaciamento basal (Å)	Espaciamento basal después de mezclar dentro de caprolactama (Å)
E2-ODA-arcilla	4	fácil	20	34 (15 %), 34 (3 %)
E2-ODA-arcilla	4	fácil	20	34 (15 %), 34 (3 %)

Ejemplo 5 -- Preparación de un material de filosilicato con lecitina protonada (de referencia)

El presente Ejemplo demuestra la formación de una arcilla de esmectita tratada con lecitina protonada (n° de CAS 8002-43-5) con una solución de lecitina en HCl diluido (E3-ODS-arcilla) (es decir la Composición B).

Preparación de una dispersión de lecitina. En un vaso de boca ancha, seco y limpio, se añadieron 10 g de lecitina a 150 ml de agua desionizada. La mezcla en bruto se calentó a 60-70 °C y se agitó con un agitador magnético hasta quedar plenamente dispersada.

Preparación de una arcilla purificada modificada en la superficie: En un vaso de boca ancha dispuesto por separado se añadieron 10 g de una arcilla de bentonita sódica altamente purificada a ~600 ml de agua desionizada. La solución fue calentada a >60 °C y se agitó con un agitador mecánico hasta que la arcilla estuviese plenamente dispersada (aproximadamente 15-30 minutos). Se añadió lentamente HCl concentrado (12 M) a la arcilla plenamente dispersada hasta que la dispersión tuviera un pH de 2. La viscosidad de la dispersión aumentará según sea disminuido el pH.

Preparación de una arcilla modificada con lecitina: La dispersión de lecitina se añadió lentamente a la dispersión de arcilla modificada moderadamente caliente, se agitó y se calentó durante aproximadamente 1 hora hasta que la dispersión cambiase de color desde pardo a tostado/rosa. La dispersión fue filtrada usando un embudo de Buchner y un aparato de filtración en vacío. La torta del filtro fue recogida y colocada en un vaso de boca ancha original. La torta del filtro fue redispersada en ~800 ml de agua desionizada y agitada durante 60 minutos a 60 °C. La dispersión

5 fue filtrada una segunda vez usando el embudo de Buchner y un aparato de filtración en vacío. La torta de filtro fue recogida y secada durante una noche a aproximadamente 60 °C. La torta de filtro secada fue luego triturada hasta el deseado tamaño de partículas en que el 100 % de las partículas son menores que 45 micrómetros. La resultante arcilla de esmectita con lecitina se designó como Composición B y se usó en algunos de los ensayos *in vivo* que aquí se describen.

10 La Composición B se midió adicionalmente en cuanto a la distribución de tamaños de partículas usando el analizador de tamaños de partículas Coulter LS230. La velocidad de circulación se ajustó a un 75 %. La distribución se calculó usando el modelo de Fraunhofer. Se produjeron soluciones al 1 % en peso de la Composición B usando un mezclador a 7.000 rpm durante 5 minutos. Las mediciones de los tamaños de partículas de la Composición B fueron como sigue:

Muestra	Media (µm)	<10 % (µm)	<25 % (µm)	<50 % (µm)	<75 % (µm)	<90 % (µm)
Composición B	70,62	7,79	17,91	59,59	118,7	146,4

Se midieron también los datos del potencial zeta y del pH. La Composición B se diluyó a 0,1 % en peso y se mezcló usando un mezclador a 7.000 rpm durante 3 minutos y luego se midió en cuanto al pH y al potencial zeta (en mV). El resultante potencial zeta fue de -32,06 mV y el pH fue de 3,6.

15 **Ejemplo 6 -- Preparación de un material de filossilicato estratificado con un tratamiento de la superficie con un ácido (Composición C)** (de referencia)

El presente Ejemplo demuestra la preparación de un material de filossilicato estratificado con un tratamiento de la superficie con un ácido (es decir, la Composición C).

20 Una bentonita fue machacada, granulada y luego atomizada con agua según se iba desplazando a través de una cinta transportadora hacia la extrusora. La bentonita extrudida fue luego atomizada con H₂SO₄ al 75 % que formó sales con los cationes intercapas. Luego la bentonita fue extrudida una vez más hasta un tamaño menor. Las partículas de arcilla acidificada continuaron a lo largo de la cinta transportadora hacia el depósito de activación. El depósito fue llenado simultáneamente con la bentonita y con un ácido durante dos horas. Se añadió vapor de agua a la corriente de ácido H₂SO₄ antes de llegar al depósito con el fin de reducir la concentración hasta un 35 % y alcanzar una temperatura de 90 °C, que fue mantenida a lo largo de proceso de activación con un ácido.

La bentonita fue dejada empaparse sin agitación en un ácido circulante durante una cantidad de tiempo que depende de la aplicación de la arcilla activada.

30 A continuación del tratamiento con un ácido, la bentonita recientemente activada fue sometida a dos operaciones de lavado (es decir un lavado A y un lavado B) para eliminar las sales producidas por el tratamiento con un ácido. Durante el lavado A, se hizo circular H₂SO₄ al 4 % a 90 °C alrededor del depósito, mientras que la concentración del ácido del lavado B era de 2 %. Subsiguiente al lavado B, el depósito fue vaciado y los materiales extrudidos de bentonita activada fueron cargados a paladas desde el depósito en una pila de reserva. Los materiales extrudidos de bentonita activada fueron posteriormente sometidos a la acción del dispositivo secador en donde la humedad es reducida y machacados para dar gránulos. La resultante composición de nanobentonita con un tratamiento de la superficie con un ácido se designó como Composición C y se usó en algunos de los ensayos *in vivo* que aquí se describen.

40 La Composición C se midió en cuanto a la distribución de los tamaños de las partículas usando el analizador de tamaños de partículas Coulter LS230. La velocidad de circulación fue ajustada a 75 %. Se calculó la distribución usando el modelo de Fraunhofer. Se produjeron soluciones al 1 % en peso de la Composición C usando un mezclador a 7.000 rpm durante 5 minutos. Las mediciones de los tamaños de partículas de la Composición C fueron como sigue:

Muestra	Media (µm)	<10 % (µm)	<25 % (µm)	<50 % (µm)	<75 % (µm)	<90 % (µm)
Composición C	12,97	2,23	3,87	7,10	15,99	34,53

45 Se midieron también los datos del potencial zeta y del pH. La Composición C se diluyó a 0,1 % en peso y se entremezcló usando un mezclador a 7.000 rpm durante 3 minutos y luego se midió en cuanto al pH y al potencial zeta (en mV). El resultante potencial zeta fue de -1,71 mV y el pH fue de 4,1.

Ejemplo 7 -- Preparación de otros materiales de filossilicatos estratificados (de referencia)

El presente Ejemplo describe la preparación de materiales de filossilicatos estratificados que se designan aquí como Composición G, Composición H, Composición I, Composición K, Composición L y Composición M.

Preparación de la Composición G: Una arcilla de esmectita que comprendía aproximadamente 5 % de sodio y aproximadamente 95 % de calcio/magnesio como iones intercambiables fue elaborada a un tamaño de partículas de aproximadamente 74 μm y purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE. UU. n° 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio.

5 La arcilla sometida a intercambio con sodio y purificada fue dispersada en agua DI filtrada para producir una suspensión de arcilla al 2,7 % en peso. La mezcla se entremezcló a fondo con un homogeneizador de Silverson. El valor del pH de la suspensión de arcilla de partida era de aproximadamente 10. Una resina de intercambio de iones con hidrógeno, Amberlite FPC23 H (de Rohm & Hass) se empaquetó dentro de dos columnas de vidrio con un diámetro de 2 pulgadas (5,08 cm) y una longitud de 20 pulgadas (50,8 cm); se dejó un espacio de una pulgada (2,54 cm) en la parte superior de cada una de las columnas para favorecer la capacidad de los perlas para fluir. La suspensión de arcilla se entremezcló lentamente usando una cuchilla de dispersión de 3 pulgadas (7,62 cm) a 800 rpm mientras que se usó una bomba para líquidos con el fin de bombear la suspensión de arcilla a través de dos columnas empaquetadas con resina con un caudal de 20 ml/min. Luego la arcilla fue irradiada con rayos gamma para impedir una contaminación por bacterias. La resultante arcilla se designó como Composición G.

15 *Preparación de la Composición H:* Una arcilla de esmectita que comprendía aproximadamente 70 % de sodio y aproximadamente 30 % de calcio/magnesio como iones intercambiables fue elaborada a un tamaño de partículas de aproximadamente 74 μm y purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. n° 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio.

20 La arcilla sometida a intercambio con sodio y purificada fue dispersada en agua DI filtrada para producir una suspensión de arcilla al 2,6 % en peso. La mezcla se entremezcló a fondo con un homogeneizador de Silverson. El valor del pH de la suspensión de arcilla de partida era de aproximadamente 10. Una resina de intercambio de iones con hidrógeno, Amberlite FPC23 H (de Rohm & Hass), fue empaquetada dentro de dos columnas de vidrio con un diámetro de 2 pulgadas (5,08 cm) y una longitud de 20 pulgadas (50,8 cm); se dejó un espacio de una pulgada (2,54 cm) en la parte superior de cada una de las columnas para favorecer la capacidad de los perlas para fluir. La suspensión de arcilla se entremezcló lentamente usando una cuchilla de dispersión de 3 pulgadas (7,62 cm) a 800 rpm mientras que se usó una bomba para líquidos con el fin de bombear la suspensión de arcilla a través de dos columnas empaquetadas con resina con un caudal de 20 ml/min. Luego la arcilla fue irradiada con rayos gamma para impedir una contaminación por bacterias. La resultante arcilla se designó como Composición H.

30 *Preparación de la Composición I:* Una arcilla de esmectita que comprendía aproximadamente 80 % de sodio y aproximadamente 20 % de calcio/magnesio como iones intercambiables fue elaborada a un tamaño de partículas de aproximadamente 74 μm y purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. n° 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio. Luego la arcilla fue irradiada con rayos gamma para impedir una contaminación por bacterias. La resultante arcilla se designó como Composición I.

35 *Preparación de la Composición J:* Una arcilla de esmectita que comprendía aproximadamente 80 % de sodio y aproximadamente 20 % de calcio/magnesio como iones intercambiables fue elaborada a un tamaño de partículas de aproximadamente 74 μm y purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. n° 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio. Una mezcla de 2,8 % en peso de la arcilla de esmectita purificada y de agua desionizada filtrada se produjo usando un mezclador a 7.000 rpm durante 3-5 minutos. La resultante suspensión de arcilla fue luego tratada gota a gota con HCl 6N hasta que se obtuvo un pH de 2,2. Luego la arcilla fue irradiada con rayos gamma para impedir una contaminación con bacterias. La arcilla de esmectita con un tratamiento con un ácido en la superficie se designó como Composición J.

45 *Preparación de la Composición K:* Una arcilla de esmectita que comprendía aproximadamente 80 % de sodio y aproximadamente 20 % de calcio/magnesio como iones intercambiables fue elaborada a un tamaño de partículas de aproximadamente 74 μm y purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. n° 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio.

50 La arcilla sometida a intercambio con sodio y purificada fue dispersada en agua DI filtrada para producir una suspensión de arcilla al 3% en peso. La mezcla se entremezcló a fondo con un homogeneizador de Silverson. El valor del pH de la suspensión de arcilla de partida era de aproximadamente 10. Una resina de intercambio de iones con hidrógeno, Amberlite FPC23 H (de Rohm & Hass), fue empaquetada dentro de dos columnas de vidrio con un diámetro de 2 pulgadas (5,08 cm) y una longitud de 20 pulgadas (50,8 cm); se dejó un espacio de una pulgada (2,54 cm) en la parte superior de cada una de las columnas para favorecer la capacidad de los perlas para fluir. La suspensión de arcilla se entremezcló lentamente usando una cuchilla de dispersión de 3 pulgadas (7,62 cm) a 800 rpm mientras que se usó una bomba para líquidos con el fin de bombear la suspensión de arcilla a través de dos columnas empaquetadas con resina con un caudal de 20 ml/min. El pH de la suspensión de arcilla era de 2,3 después de haber pasado a través de la segunda columna. La suspensión se trató luego gota a gota con NaOH hasta que se obtuvo un pH de 10. La mezcla final de la suspensión era al 2,7 % en peso. Luego la arcilla fue

irradiada con rayos gamma para impedir la contaminación por bacterias. La resultante arcilla se designó como Composición K.

5 *Preparación de la Composición L:* Una arcilla de esmectita que comprendía aproximadamente 70 % de sodio y aproximadamente 30 % de calcio/magnesio como iones intercambiables fue elaborada a un tamaño de partículas de aproximadamente 74 μm y purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. n° 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio. Luego la arcilla fue irradiada con rayos gamma para impedir una contaminación con bacterias. La resultante arcilla sometida a intercambio con iones de sodio se designó como Composición L.

10 *Preparación de la Composición M:* Una arcilla de esmectita que comprendía aproximadamente 5 % de sodio y aproximadamente 95 % de calcio/magnesio como iones intercambiables fue elaborada a un tamaño de partículas de aproximadamente 74 μm y purificada por medio del procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. n° 6.050.509. Después de una purificación, la arcilla de esmectita comprendía predominantemente iones de sodio. Luego la arcilla fue irradiada con rayos gamma para impedir una contaminación con bacterias. La resultante arcilla sometida a intercambio con iones de sodio se designó como Composición M.

15 **Ejemplo 8 -- Un material de filosilicato estratificado redujo el colesterol *in vitro***

El presente Ejemplo se realizó para determinar el efecto de diversos materiales de filosilicatos sobre la adsorción de colesterol a partir de una solución acuosa.

20 Un polvo de colesterol se obtuvo de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Una solución original de colesterol se preparó disolviendo los cristales puros en acetonitrilo y luego inyectando una cierta cantidad dentro de un agua purificada (de pH 6,8) para proporcionar una concentración de la solución de 4 mg/ml. La concentración exacta de la solución original se verificó mediante una cromatografía de líquido.

25 Cada isoterma consistía en muestras acuosas de 5 ml de colesterol en triplicado producidas a partir de diluciones del material original para proporcionar unas concentraciones aproximadas de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, y 4,0 $\mu\text{g/ml}$ y colocadas en tubos de ensayo para centrifugadora hechos de polipropileno, de 17 x 100 mm, y estériles. Una suspensión de un material de filosilicato estratificado se preparó pesando 10 mg de un material de filosilicato estratificado e introduciéndolos en un matraz Erlenmeyer con una capacidad de 25 ml y añadiendo con pipeta el volumen apropiado de agua en el matraz para hacer que la concentración de arcilla sea de 1 mg/ml. Se añadió al matraz una barra de agitación y la suspensión se entremezcló para mantener homogénea a la suspensión. A partir de esta suspensión, se extrajeron con pipeta, mediante un dispositivo autopipeteador, 50 μl (que contenían 50 μg de arcilla) y se añadieron a cada muestra de ensayo de 5 ml. Se prepararon también cuatro testigos: un testigo con agua que no contenía colesterol, unos testigos con colesterol que contenían 0,5 y 4,0 $\mu\text{g/ml}$ de colesterol y un testigo que contenía 5 ml de agua y 50 μg de arcilla. Las muestras fueron tapadas y mezcladas por agitación a 1.000 rpm a 37 °C durante 2 horas.

35 Después de que se completó la mezclado, las muestras fueron centrifugadas a 10.000 rpm a 37 °C durante 15 minutos con el fin de separar el material de filosilicato estratificado a partir del material sobrenadante. Luego las muestras fueron analizadas por una cromatografía de líquido. Un análisis de las muestras mostró unos niveles no detectables de colesterol que habían quedado en el líquido sobrenadante, indicando una sorción cuantitativa y una eliminación del colesterol desde el líquido acuoso mediante el material de filosilicato estratificado.

Ejemplo 9 -- Un material de filosilicato estratificado reduce la hipercolesterolemia en un modelo de animal

40 El presente Ejemplo se realizará para determinar el efecto de diversos materiales de filosilicatos estratificados sobre el nivel de lípidos en plasma en conejos.

45 Los conejos son unos animales apropiados para el estudio de los efectos de los agentes que disminuyen los lípidos puesto que una dieta puede ser manipulada para inducir una hipercolesterolemia (Kroon y colaboradores *Atherosclerosis*, 44:41-48, 1982; Prior y colaboradores, *Archives of Pathology*, 71:82-94, 1961; Kolodgie y colaboradores, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 16:1454-1464, 1996). El modelo de conejo alimentado con colesterol ha sido usado con anterioridad para determinar los efectos de disminución de los lípidos de unas estatinas (Nielsen y colaboradores *Pharmacol Toxicol.*, 72(3):148-151, 1993). En este estudio, se usarán unos conejos blancos de Nueva Zelanda machos (de 2,0 a 2,5 kg; Jeo-Bet Rabbits LTD, Aldon B.C., Canada) que exhiben una hipercolesterolemia inducida por una dieta enriquecida en grasa/colesterol como se ha publicado anteriormente por Verd y colaboradores (Br. J. of Pharmacology, 127:1479-1485, 1999). La dieta enriquecida en grasa/colesterol consistirá en un pienso para conejos de Purina, suplementado con 14,0 % (en peso/volumen) de aceite de coco y 0,50 % (en peso/volumen) de colesterol.

Unos conejos blancos de Nueva Zelanda machos (n = 30; grupo testigo, grupo con simvastatina (Risovic y colaboradores, Drug Dev. Industry Pharm., 32:1-7, 2006), un Grupo A que comprende un material de filosilicato estratificado (una nanobentonita dispersada en agua desionizada), un Grupo B que comprende un material de filosilicato estratificado (una nanobentonita con un tratamiento de la superficie con un ácido) y un Grupo C que comprende un material de filosilicato estratificado (una nanobentonita con una superficie modificada con lecitina) serán alojados en jaulas individuales en una habitación con humedad y temperatura constantes (22 °C) bajo un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, y alimentados con una dieta normalizada durante 7 días. Después de 7 días, los animales serán alimentados con 10 g de una dieta de pienso regular más 100 g de la misma dieta suplementada con 0,5 % (p/v) de colesterol y 14,0 % (p/v) de aceite de coco durante 28 días. La dieta final administrada a estos conejos (a continuación de una dilución de 100 g de una dieta alta en grasa/colesterol con 10 g de un pienso regular) que consistía en 0,45 % (p/v) de colesterol y 12,75 % (p/v) de aceite de coco. Después de 28 días con esta dieta, los animales serán asignados, basándose en sus concentraciones en plasma de colesterol y triglicéridos a las 16 horas después de las comidas, a cinco grupos de seis animales cada uno, sin diferencias significativas estadísticamente entre las concentraciones en plasma de colesterol total y de triglicéridos.

Durante 28 días adicionales (desde el día 28 hasta el día 56 del estudio), un grupo de animales testigos (n = 6) serán mantenidos con la misma dieta (10 g de una dieta de pienso regular más 100 g de una dieta con colesterol y aceite de coco) y cuatro grupos de animales serán alimentados con 100 g de una dieta con colesterol y aceite de coco más 10 g de una dieta de pienso regular que contenía o bien simvastatina (3 mg/kg/día; n = 6), la Formulación A (20 mg/kg/día; n = 6), la Formulación B (20 mg/kg/día; n = 6) y la Formulación C (20 mg/kg/día; n = 6). Se recogerá sangre entera (3 ml) antes de y a los 28 días después de la iniciación del tratamiento para efectuar determinaciones de lípidos en plasma.

Las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos en plasma serán cuantificadas directamente usando unos estuches enzimáticos (de Sigma Aldrich). Las concentraciones de colesterol de HDL serán determinadas usando el método de precipitación con sulfato de dextrano y Mg^{2+} como fue desarrollado por Warnick y colaboradores (Clin Chem., 28:1379-1388, 1982). La ecuación de Friedewald para determinar el colesterol de LDL no se puede usar en este modelo de alimentación de conejos (Friedewald y colaboradores, Clin Chem., 18:499-502, 1972). Sin embargo, la medición de las concentraciones de colesterol de ApoB (que toma en cuenta el colesterol de LDL) será determinada restando las concentraciones de colesterol de HDL de las concentraciones de colesterol total.

La dosis de simvastatina de 3 mg/kg/día, seleccionada en este estudio, estaba basada en los resultados completados en el mismo modelo de animal por Verd y colaboradores (Br. J. of Pharmacol., 127:1479-1485, 1999).

Los resultados serán expresados como un valor de la media \pm el error típico de la media (SEM). Los análisis estadísticos serán realizados usando un análisis de la varianza. (PCANOVA: Human Dynamic Systems) y suponiendo una varianza desigual (ensayo post-hoc de Newman Keuls; hemos supuesto una varianza desigual). Las variables comparadas entre grupos con tratamiento incluían: la ganancia de peso, el colesterol total en plasma, los triglicéridos totales en plasma, el colesterol de HDL y el colesterol de ApoB. Un valor de p de menos que 0,05 indicará una diferencia significativa entre los grupos tratados y los no tratados.

Se contempla que un tratamiento con un material de filosilicato estratificado A, B o C dará como resultado un nivel más bajo de colesterol total en plasma, de triglicéridos en plasma, unos niveles más bajos de triglicéridos en plasma unos niveles más bajos de colesterol de LDL y unos niveles más bajos de colesterol de ApoB cuando se le compare con el testigo.

Ejemplo 10 -- Un material de filosilicato estratificado reduce la hipercolesterolemia en otro modelo de animal

El estudio realizado en la cita de Nishide y colaboradores, J. Appl. Phycology, 5:207-211, 1993 se repite usando un material de filosilicato estratificado que aquí se describe, en conjunción con un alginato. Un tratamiento con el alginato a solas será el testigo. Se contempla que el tratamiento de combinación del material de filosilicato estratificado y del alginato dará como resultado un nivel más bajo de colesterol total en plasma cuando se le compare con el testigo.

Ejemplo 11 -- Un material de filosilicato estratificado redujo la hipercolesterolemia en un modelo de animal

El siguiente Ejemplo confirma que un material de filosilicato estratificado exhibe un efecto de disminución del colesterol en un modelo dislipidémico grave (Nielsen y colaboradores Pharmacol Toxicol., 72(3):148-151, 1993).

Unos conejos blancos de Nueva Zelanda machos (n = 24; grupo testigo [n = 5], el grupo con Simvastatina [n = 4], el grupo con la Composición A [n = 5], el grupo con la Composición B [n = 5] y el grupo con la Composición C [n = 5]) se alojaron dentro de jaulas individuales en una habitación con humedad y temperatura constantes (22 °C) bajo un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad y se alimentaron con una dieta normalizada durante 7 días. Después de 7 días los animales se alimentaron con 10 g de una dieta de pienso regular más 100 g de la misma dieta

5 suplementada con 0,5 % (p/v) de colesterol 14,0 % (p/v) de aceite de coco durante 28 días adicionales. La dieta final administrada a estos conejos (después de una dilución de 100 g de una dieta alta en grasa/colesterol con 10 g de un pienso regular) consistente en 0,45 % (p/v) de colesterol 12,75% (p/v) de aceite de coco. Después de 28 días con esta dieta los animales fueron asignados, basándose en sus concentraciones de colesterol y triglicéridos en plasma a las 16 h después de la comida, en cinco grupos sin ningunas diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos en plasma. Las concentraciones de colesterol total, de ApoB, HDL y triglicéridos en plasma de los individuos antes del tratamiento con fármacos se expone en las Figuras 1-4, respectivamente.

10 Durante 21 días adicionales (desde el día 35 hasta el día 56 del estudio) un grupo de animales testigo (n = 5) se mantuvieron con la misma dieta (10 g de una dieta de pienso regular más 100 g de una dieta con colesterol y aceite de coco) y cuatro grupos de animales se alimentaron con 100 g de una dieta con colesterol y aceite de coco más 19 g de una dieta de pienso regular que contenía o bien simvastatina (3 mg/kg/día: n = 4), la Composición A (un material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno (preparado/a tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2); 20 mg/kg/día; n = 5), la Composición B (un material de filosilicato estratificado modificado en la superficie con lecitina, (preparado/a tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 5); 20 mg/kg/día; n = 5) y la Composición C (un material de filosilicato estratificado con un tratamiento de la superficie con un ácido (preparado/a tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 6); 20 mg/kg/día; n = 5). Se recogió sangre entera (3 ml) antes de y a los 7, 14 y 21 días después de la iniciación del tratamiento para las determinaciones de los lípidos en plasma.

20 Las concentraciones de colesterol total y de triglicéridos en plasma se cuantificaron directamente usando unos estuches enzimáticos (de Sigma Aldrich). Las concentraciones de colesterol de HDL se determinaron usando el método de precipitación con sulfato de dextrano y Mg^{2+} tal como se desarrolló por Warnick y colaboradores (9). La ecuación de Friedewald para determinar el colesterol de LDL no se podría usar en este modelo de alimentación de conejos (10). Sin embargo, una medición de las concentraciones de colesterol de ApoB (que toma en cuenta las del colesterol de LDL) se determinaron restando las concentraciones de colesterol de HDL de las concentraciones de colesterol total.

25 La dosis de simvastatina de 3 mg/kg/día, seleccionada en este estudio, estaba basada en los resultados completados en el mismo modelo de animal por Verd y colaboradores (Br. J. of Pharmacol., 127:1479-1485, 1999).

30 Análisis estadístico: Los resultados se expresan como valores de la media \pm el error típico de la media (SEM). Los análisis estadísticos se realizaron usando un análisis de la varianza. (PCANOVA: Human Dynamic Systems) y suponiendo una varianza desigual (ensayo post-hoc de Newman Keuls; suponiendo una varianza desigual). Las variables comparadas entre grupos con tratamiento incluyen: la ganancia de peso, el colesterol total en plasma, los triglicéridos totales en plasma, el colesterol de HDL y el colesterol de ApoB. Un valor de p de menos que 0,05 indica una diferencia significativa entre los grupos tratados y los no tratados.

Resultados:

35 El efecto de la dieta alta en colesterol sobre los niveles de colesterol total, HDL, ApoB y triglicéridos antes del tratamiento con un fármaco se expone en la Tabla 3.

Tabla 3. Efecto de la alimentación con aceite de coco/colesterol¹ sobre las concentraciones de colesterol, de colesterol de HDL; de colesterol de ApoB y de triglicéridos en plasma

	Col. total (mg/dl)	Col. de HDL (mg/dl)	Col. de ApoB (mg/dl)	TG totales (mg/dl)
Desde el Día 0 hasta el Día 7. Tiempo de aclimatación de los animales				
Día 7	28 \pm 2,9	36 \pm 4	BLQ*	26 \pm 3
Día 28	1.048 \pm 91 ^a	136 \pm 27 ^a	912 \pm 82	74 \pm 7 ^a
Día 35	1.170 \pm 95 ^a	108 \pm 19 ^a	1.063 \pm 94	99 \pm 10 ^a

40 Datos presentados como media \pm SEM (n = 24), ^ap<0,05 frente al Día 7.

Abreviaturas: Col. = Colesterol; HDL = Lipoproteínas de alta densidad; ApoB = Apo lipoproteína B; TG = triglicéridos; BLQ* = por debajo de límite de cuantificación.

¹ una dieta alta en colesterol se compone de 0,45 % p/v de colesterol más 12,75 % p/v de aceite de coco.

45 *Peso corporal total e ingestión de alimentos.* No se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso a lo largo de toda la duración del estudio entre los diferentes grupos con tratamiento.

Sin embargo, se observaron algunas diferencias en la ingestión de alimentos. Todos los conejos fueron provistos de una dieta ajustada y recibieron diariamente 110 g de alimentos.

Concentraciones de colesterol y triglicéridos totales. Los efectos de las simvastatina sobre el colesterol total en plasma se informan en la Tabla 4 y en la Figura 5. Los efectos de la simvastatina sobre los niveles de triglicéridos se informan en la Figura 6.

Tabla 4. Las concentraciones de colesterol total y de colesterol de ApoB en plasma en conejos de Nueva Zelanda machos alimentados con una dieta alta en colesterol[®] al comienzo (día 35) y al final (día 56) del tratamiento con un fármaco

Día	Colesterol total (mg/dl)			Colesterol de ApoB (mg/dl)		
	35	56	%C	35	56	%C
CON	1.170 ± 283	1.968 ± 418	+68 %	1.179 ± 326 (n = 4)	1.917 ± 415	+63 %
SVT	1.167 ± 276	556 ± 122*	-52 %	1.092 ± 265	517 ± 121*	-53 %
A	1.172 ± 272	1.544 ± 387	+32 %	1.075 ± 257	1.505 ± 390	+40 %
B	1.178 ± 157	1.813 ± 338	+54 %	1.058 ± 138	1.744 ± 332	+65 %
C	1.164 ± 158	1.850 ± 231	+59 %	1.086 ± 154	1.768 ± 229	+63 %

Los datos se presentan como media ± SEM; n = 5 en cada grupo con tratamiento excepto con SVT en que es n = 4; una dieta alta en colesterol[®] consiste en 0,45 % p/p de colesterol más 12,75 % de aceite de coco. *p<0,05 frente a CON.

Abreviaturas: ApoB, = Apo lipoproteína B; CON, = testigo; SVT, = simvastatina 3 mg/kg/día;

A, Composición A 20 mg/kg/día; B Composición B 20 mg/kg/día; C Composición C 20 mg/kg/día; % C, cambio porcentual desde el día 35 hasta el día 56.

El efecto de un tratamiento con las Composiciones A, B y C y con simvastatina sobre las concentraciones de colesterol total en plasma se exponen en la Tabla 4 y la Figura 5. Un tratamiento con simvastatina redujo significativamente el aumento en las concentraciones de colesterol y triglicéridos totales en plasma entre el comienzo (día 35) y el final (día 56) del grupo tratado con un fármaco comparadas con las de los testigos no tratados (Figuras 5 y 6). Un tratamiento con la Composición A redujo el aumento en las concentraciones de colesterol total en plasma entre el comienzo (día 35) y el final (día 56) del grupo tratado con la Composición A comparadas con las de los testigos no tratados. (Tabla 4 y Figura 5) las Composiciones B y C no tenían ningún efecto sobre las concentraciones de colesterol total en plasma. Además, las Composiciones A, B y C no afectan a las concentraciones de triglicéridos totales en plasma (Figura 6). Los efectos observados causados por la Composición A sugieren que su actividad se encuentra principalmente en el tracto gastrointestinal y afecta solamente a la absorción de colesterol dietético, mientras que el efecto de la simvastatina está implicado principalmente en la síntesis celular de colesterol.

Concentraciones de colesterol de HDL y ApoB. Los efectos de la simvastatina sobre las concentraciones de colesterol de ApoB y HDL en plasma se informan en las Figuras 7 y 8, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol de HDL en plasma en el grupo con simvastatina entre el comienzo (día 35) y el final (día 56) del tratamiento con un fármaco comparados con los testigos no tratados (Figura 8). Un tratamiento con simvastatina redujo significativamente el aumento en la concentración de colesterol de ApoB entre el comienzo (día 35) y el final (día 56) del tratamiento con un fármaco comparada con la de los testigos no tratados (Figura 7).

El tratamiento con la Composición A redujo el aumento en la concentración de colesterol de ApoB entre el comienzo (día 35) y el final (día 56) del tratamiento con fármaco comparada con la de testigos no tratados (Figura 7). Las Composiciones B y C no tienen ningún efecto sobre las concentraciones de colesterol de ApoB. Además las Composiciones A, B y C no afectan a las concentraciones de colesterol de HDL (Figura 8).

Los resultados precedentes confirman que la Composición A (material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno) exhibe una actividad de disminución del colesterol en un modelo dislipidémico grave. Por lo tanto, un material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, para su uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia está contemplado específicamente de acuerdo con el invento.

Ejemplo 12 -- Un material de filosilicato estratificado redujo la hipercolesteremia en un modelo de rata

El siguiente Ejemplo se realizó para determinar la biodisponibilidad y las condiciones farmacocinéticas de un colesterol dietético después de la administración por vía oral de diferentes composiciones de materiales de filosilicatos estratificados a ratas Sprague Dawley machos, usando la metodología que se informa en la cita de Wassan y colaboradores J. Pharmaceut. Sci., 90:23-28, 2001.

Preparación de una formulación de colesterol: Un Intralipid® al 20 % disponible comercialmente fue diluido por la fase externa de una emulsión para alcanzar una concentración de triglicéridos de 10 % v/v. Un colesterol frío tal como se había disuelto en etanol al 100 % (1 mg/75 µl) y la solución se añadieron lentamente al Intralipid® al 10 % con agitación magnética. Luego una solución de colesterol, concretamente de [³H]colesterol en tolueno (25 µl/ml) se añadió lentamente y luego se sometió a un vórtice durante 30 segundos. La formulación se mezcló luego con agitación magnética durante 30 minutos adicionales hasta estar presta para la administración. La formulación final contenía 90 % del Intralipid® al 10 %, 7,5 % de etanol y 2,5 % de tolueno. Las concentraciones finales del colesterol frío y del marcado radiactivamente fueron de 1 mg/ml y 25 µCi/ml, respectivamente.

Preparación de una formulación de ezetimibe: Unas tabletas de ezetimibe disponibles comercialmente se machacaron y suspendieron en un agua doblemente destilada para alcanzar una concentración final de ezetimibe de 5 mg/ml. La suspensión se sometió brevemente a un vórtice y luego se agitó usando un agitador magnético durante alrededor de 1 hora hasta estar presta para la administración.

Preparación de la formulación de estigmastanol: El estigmastanol fue humedecido previamente por Tween 80 (concentración final 1 % v/v) y suspendido en una solución al 2 % de carboximetil celulosa sódica en un agua doblemente destilada. La suspensión se sometió brevemente a un vórtice durante aproximadamente 3 minutos, se trato con ultrasonidos = sónico (Branson®3510) durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se agitó con un agitador magnético durante 30 minutos hasta estar presta para la administración. La concentración final de estigmastanol en la suspensión fue de 25 mg /ml.

Diseño experimental: Todas las ratas usadas en este estudio se cuidaron de acuerdo con los principios promulgados por el Canadian Council on Animal Care (Consejo Canadiense sobre el Cuidado de Animales) y por la Universidad de Columbia Británica. Unas ratas Sprague Dawley machos adultos (que pesaban aproximadamente 350 g) se obtuvieron de la unidad de cuidado de animales UBC (Vancouver, B.C., Canadá). Las ratas se mantuvieron durante un ciclo de 12 horas de luz (0700-0900)/12 horas de oscuridad y se abastecieron con una dieta de laboratorio normalizada (de PMI Feeds, Richmond, VA, EE.UU) y agua ad libitum. La vena yugular externa derecha fue canulada con un catéter de dos partes que se componía de un PE 50, conectada con un tramo de corta longitud de tubería de Silastic de 0,02 pulgadas (0,5 8 mm) introducida en 3,2 cm hasta llegar a la clavícula (Hauss y colaboradores, Contemp. Top. Lab. Anim. Sci., 37(3):56-58 1998). La cánula yugular fue guiada en túnel por debajo de la piel y exteriorizada a través de una pequeña varilla enrollada en el dorso del cuello. Los animales se acoplaron con conjuntos de camisa y atadura, y se colocaron en unas jaulas de metabolismo por toda la duración del estudio.

Después de haber completado los procesos quirúrgicos, los animales se dejaron en ayunas durante una noche y se permitieron recuperarse durante 16-20 horas. Se permitió un acceso libre a una solución para beber que se componía de glucosa al 5 % en una solución de Ringer lactada, después de la operación quirúrgica y a lo largo del estudio. Se usó el siguiente protocolo de tratamiento. Después de haber estado en ayunas durante una noche (12-16 horas), las ratas fueron divididas en uno de los siguientes catorce grupos de tratamiento y recibieron una alimentación forzada oral de una única dosis (1 g de una emulsión de Intralipid) a las 0700 h de o bien:

(1) [³H]Colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 % + NS (testigo con vehículo), n = 11;

(2) Sitostanol (estigmastanol) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 % (testigo positivo), n = 6;

(3) Zetia® (ezetimibe) (10 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 % (testigo positivo), n = 7;

(4) Composición de bentonita sódica a solas (testigo de referencia con bentonita sódica - arcilla de esmectita en donde los iones intercambiables son en aproximadamente un 80 % iones de sodio y en aproximadamente un 20 % iones de calcio y magnesio) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 % (testigo positivo), n = 7;

(5) Composición A (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2) (20 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 5;

(6) Composición A (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 6;

(7) Composición A (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2) (100 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 7;

5 (8) Composición G (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 6;

(9) Composición H (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 6;

10 (10) Composición I (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 6;

(11) Composición J (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 5;

(12) Composición K (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 6;

15 (13) Composición L (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 6; o

(14) Composición M (preparada tal como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 7) (50 mg/kg en peso) + [³H]colesterol (25 µCi) + 1 mg de colesterol/1 g de Intralipid al 10 %, n = 6.

20 Los grupos con tratamiento 1-3 se diseñaron para demostrar que el modelo de animal está trabajando como se esperaba y para mostrar los efectos del sitostanol y zetia sobre la reducción de la absorción de colesterol comparados con los testigos con vehículo. Los grupos con tratamiento 4-14 se diseñaron para demostrar los efectos de diversos materiales de filossilicatos estratificados sobre la reducción del colesterol en un modelo dislipidémico grave. Todas las Composiciones de ensayo A, G, H, I, J, K, L o M se administraron como una suspensión separada al animal por alimentación forzada oral.

25 Después de una administración por vía oral, se recogieron muestras de sangre en serie dentro de tubos revestidos con EDTA antes de la adición dosificada y a los 10 minutos antes de la adición dosificada y a los 0,5, 1, 2, 4, 6, 10, 24 28, 32 y 48 horas después de la adición dosificada. La sangre retirada se reemplazó por un volumen igual de solución salina normal para impedir una hipovolemia. Las ratas permanecieron en ayunas a lo largo de la duración del muestreo de sangre (12 h antes de la adición dosificada + 24 h después de la adición dosificada = 40 h de ayuno total). El plasma se obtuvo por centrifugación y se analizó en cuanto al [³H]colesterol por radiactividad. La concentración del colesterol administrado en plasma se determinó frente a curvas de calibración externa por medio de la radiactividad y se expresaron en ng/ml de equivalente. Se había demostrado con anterioridad (por una cromatografía de capa fina) que más de un 90 % de los cómputos de radiactividad en plasma después de una administración por vía oral de [³H]colesterol en ratas fueron o bien asociados con colesterol o bien esterificado o sin esterificar (Wasan y colaboradores, J. Pharm. Sci., 90:23-28, 2001).

35 *Análisis de [³H]colesterol:* Las concentraciones de colesterol marcado radiactivamente en plasma se determinaron frente a curvas de calibración externas (corregidas en cuanto a la extinción y la luminiscencia) usando la radiactividad. Las concentraciones de colesterol total se determinaron usando unos estuches de ensayo enzimático adquiridos de Sigma Diagnostics (San Luis, Missouri).

40 *Análisis de datos de absorción de colesterol y farmacocinéticos:* Los datos de concentración en plasma frente a los de tiempo para [³H]colesterol en animales individuales se analizaron por métodos no compartimentados usando un programa lógico WinNonlin software para DOS (versión 1.1).

45 *Análisis estadísticos:* Todos los análisis se realizaron usando el sistema de SAS system (SAS Institute Inc.). La AUC, la concentración máxima (Cmax) y el tiempo de la concentración máxima (Tmax) se compararán estadísticamente usando un análisis de la varianza (ANOVA).

Resultados: Los resultados indicaron que las Composiciones A, G, H, I y M tuvieron éxito para reducir la absorción de colesterol en una rata comparados con el testigo. Véanse la Tabla 5 siguiente y la Figura 9.

Tabla 5. AUC calculada a partir de perfiles de concentración en plasma y de tiempo del colesterol cuando se administró con diferentes Composiciones de materiales de filosilicatos estratificados

Grupo de tratamiento	AUC _{0-48 h} h*ng/ml (media ± SEM)	% del grupo testigo*
Testigo, n = 11 (colesterol + NS)	80.861 ± 5911	100 %
Colesterol + ezetimibe 10 mg/kg, n = 7	6.937 ± 462	8,6 %
Colesterol + estigmastanol testigo 50 mg/kg, n = 6	55.742 ± 3.764	68,9 %
Colesterol + Composición A 50 mg/kg, n = 6	55.400 ± 7.555	68,5 %
Colesterol + Composición A 50 mg/kg, TID (tanda 2)	59.163 ± 2.755	73,2 %
Colesterol + Composición A 50 mg/kg, (tanda 2)	55.723 ± 4.707	68,9 %
Colesterol + Composición A 100 mg/kg, n = 6	49.609 ± 2.090	61,4 %
Colesterol + bentonita a solas 50 mg/kg, n = 7	79.744 ± 4.707	98,6 %
Colesterol + Composición A 20 mg/kg, n = 5	72.227 ± 10.560	89,3 %
Colesterol + Composición H 50 mg/kg, n = 6	66.220 ± 4.749	81,9 %
Colesterol + Composición H fresco 100 mg/kg, n = 5	74.655 ± 5.336	92,3 %
Colesterol + Composición G 50 mg/kg, n = 6	76.973 ± 8.383	95,2 %
Colesterol + Composición G tanda 2, 100 mg/kg	54.313 ± 9.551	67,2 %
Colesterol + Composición K 50 mg/kg, n = 6	90.992 ± 13.460	112,5 %
Colesterol + Composición I 50 mg/kg, n = 6	70.718 ± 9.019	87,5 %
Colesterol + Composición J 50 mg/kg, n = 5	99.511 ± 7.415	123 %
Colesterol + Composición L 50 mg/kg, n = 6	83.748 ± 6.794	103,6 %
Colesterol + Composición M 50 mg/kg, n = 6	64.604 ± 6.214	79,9 %

5 *% del grupo testigo significa % de reducción en el colesterol comparada con el testigo. Por ejemplo, para el ezetimibe la cantidad de colesterol adsorbido fue de 8,6 % comparada con el testigo. Por lo tanto, la administración de ezetimibe dio como resultado un 91,4% menos de colesterol marcado radiactivamente medido en el plasma sanguíneo.

10 *Los perfiles de concentración en plasma de colesterol radiactivo a continuación de la administración por vía oral de los materiales ensayados:* Los perfiles de concentración en plasma y de tiempo del colesterol radiactivo (expresado como ng/ml de equivalentes) a continuación de una administración de colesterol con los materiales de filosilicatos estratificados, el ezetimibe (testigo positivo) o el estigmastanol (testigo positivo) y con una solución salina normal (testigo negativo/con vehículo) se muestran en la Figura 9. La Figura 9 muestra que la magnitud de la exposición, pero no la forma de los perfiles es afectada por diferentes tratamientos. Esto indica que los cambios observados
15 están relacionados en su mayor parte con la etapa de adsorción en lugar de subsiguientes sucesos de distribución o eliminación. Esto no es sorprendente puesto que los materiales de filosilicatos estratificados no son absorbidos a continuación de una administración por vía oral y sus efectos están localizados dentro del lumen intestinal. Se deberá hacer observar que los mecanismos de acción de ambos testigos positivos, con ezetimibe y con estigmastanol, están relacionados también con la etapa de absorción intestinal de la homeostasis del colesterol.

20 *Efectos de la protonación con hidrógeno de un material de filosilicato estratificado sobre su eficacia en la inhibición de la absorción intestinal de colesterol:* Las áreas bajo la curva (AUC_{0-48 h}) calculadas a partir de perfiles de concentración en plasma y de tiempo del grupo con solución salina normal (testigo con vehículo) del grupo testigo con bentonita sódica, con la Composición A (50 mg/kg), con la Composición K (50 mg/kg) se muestran en las Figuras 10 y 11. Hay una reducción de 31,5 % estadísticamente significativa en la absorción de colesterol en ratas
25 tratadas con la Composición A (AUC_{0-48 h} = 55.400 ± 7.555 h*mg/ml, media ± SEM) comparada con la de los animales testigos (AUC_{0-48 h} = 8.0861 ± 5.911 h*mg/ml, media ± SEM). En contraste, no se observaron diferencias significativas entre los animales testigos y las ratas que recibieron la misma dosis (50 mg/kg) del testigo con bentonita sódica (AUC_{0-48 h} = 79.744 ± 4.707 h*mg/ml, media ± SEM) o de la Composición I (AUC_{0-48 h} = 70.718 ± 9.019 h*mg/ml, media ± SEM). La conversión de la Composición A de retorno a una forma sódica, (es decir, la Composición K) dio como resultado una pérdida de efecto sobre la absorción de colesterol (AUC_{0-48 h} = 90.992 ± 13460 h*mg/ml, media ± SEM). Estos resultados sugieren que la protonación con hidrógeno de un material de
30 filosilicato estratificado por medio de una columna de intercambio de iones aumenta su eficacia en lo que se refiere a la inhibición de la absorción intestinal de colesterol. Tomando en consideración los informes anteriores de las moléculas de colesterol para una arcilla de bentonita (Nikkila y colaboradores, Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 30:51-58, 1952), los resultados sugieren que la Composición A (material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno)
35 reduce la extensión de absorción de colesterol por adsorción directa de moléculas de colesterol junto al tracto gastrointestinal. Otros mecanismos son también posibles en condiciones *in vivo*. Por ejemplo, una adsorción de ácidos biliares, ácidos grasos, monoglicéridos u otros constituyentes de las micelas mixtas que contienen colesterol junto a un material de filosilicato estratificado o una alteración en el proceso de lipólisis de una formulación basada
40 en lípidos, conjuntamente administrada. Este resultado es apoyado también por los efectos *in vitro* de un dióxido de silicio de calidad para alimentos sobre la adsorción de sales biliares (Peluso y colaboradores, J. Nutr., 124:853-860,

1994) y la adsorción de sales biliares por el subsalicilato de bismuto y una montmorillonita, que son los componentes activos en Pepto-Bismol® (Kocoshis y colaboradores Dig. Dis. Sci., 24:1148-1152, 1984). De modo interesante, la protonación de un material de filosilicato estratificado por el ácido clorhídrico (es decir la Composición J) fracasó en lo que se refiere a su eficacia de la Composición en la inhibición de la absorción de colesterol ($AUC_{0-48\text{ h}} = 99.511 \pm 7,415 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM).

La dependencia del grado de inhibición de la absorción de colesterol sobre la dosis de la Composición:

La Figura 12 muestra la dependencia de una exposición a un colesterol radiactivo ($AUC_{0-48\text{ h}}$) sobre la dosis de la Composición A administrada con un caudal de ya sea 0 mg/kg (testigo), 20 mg/kg, 50 mg/kg, y 100 mg/kg. La administración tanto de 50 mg/kg ($AUC_{0-48\text{ h}} = 55400 \pm 7555 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM) y 100 mg/kg ($AUC_{0-48\text{ h}} = 49.609 \pm 2.090 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM), pero no de 20 mg/kg ($AUC_{0-48\text{ h}} = 72.227 \pm 10.560 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM), da como resultado una disminución significativa estadísticamente en la absorción de colesterol comparada con la del testigo. Puesto que se aumenta la dosis de la Composición A, hay una tendencia a un aumento del efecto, mientras que la variabilidad en la respuesta al tratamiento se disminuye. Sin embargo, aunque hay una tendencia continuada a disminuir la absorción de colesterol cuando la dosis se aumenta desde 20 mg/kg a 50 mg/kg y luego a 100 mg/kg, no se encontró que este aumento en el efecto entre grupos (dependencia con respecto de la dosis) sea significativa estadísticamente.

Comparación de la Composición A con agentes inhibidores de la absorción de colesterol en uso clínico:

La Figura 13 muestra la comparación de una exposición a un colesterol marcado radiológicamente cuando se administra con una solución salina normal (testigo con vehículo) ($AUC_{0-48\text{ h}} = 80.861 \pm 5.911 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM), con 50 mg/kg de la Composición A ($AUC_{0-48\text{ h}} = 55.400 \pm 7.555 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM), con 50 mg/kg de estigmastanol ($AUC_{0-48\text{ h}} = 55.742 \pm 3.764 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM) o con 10 mg/ml de ezetimibe ($AUC_{0-48\text{ h}} = 6.937 \pm 462 \text{ h*mg/ml}$, media \pm SEM). Los resultados indicaron que tanto la Composición A como el estigmastanol inducen la misma inhibición significativa estadísticamente en la absorción de colesterol intestinal comparada con la del testigo. El tratamiento con ezetimibe dio como resultado una inhibición más alta de la absorción intestinal de colesterol que la Composición A o el estigmastanol.

Conclusiones: Los resultados sugieren que los materiales de filosilicatos estratificados modificados en la superficie, tal como los que se describen en el presente texto, manifiestan ser constituir un efectivo tratamiento adyuvante para una hipercolesteremia en ratas al nivel de la inhibición de la absorción intestinal de colesterol. La protonación de un material de filosilicato estratificado por medio de una columna de intercambio de iones dio como resultado un aumento en la eficacia para reducir la absorción de colesterol.

Los resultados precedentes confirman que las Composiciones A, G, H e I exhiben una actividad de disminución del colesterol en un modelo dislipidémico grave, demostrando la Composición A una eficacia aumentada cuando se compara con la de los otros materiales de filosilicatos estratificados. Por lo tanto, el uso de la Composición A, o de cualquier otro material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno, para el tratamiento de una hipercolesteremia se considera como un aspecto del invento. También se contempla el uso de un material de filosilicato estratificado que contiene sodio, y purificado para el tratamiento de la hipercolesteremia.

Ejemplo 13 -- Un material de filosilicato estratificado reduce las concentraciones en plasma en ratones deficientes en ApoE

Se realizarán los experimentos informados en la cita de Lukic y colaboradores (Metabolism, 52:425-431, 2003; cuya descripción es incorporada aquí por su referencia en su totalidad) y se determinarán los efectos de un material de filosilicato estratificado aquí descrito sobre los niveles de colesterol en plasma en ratones deficientes en ApoE. Se contempla que un tratamiento con un material de filosilicato estratificado aquí descrito dará como resultado una concentración reducida de colesterol en plasma comparada con la de un testigo.

REIVINDICACIONES

1. Un material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, opcionalmente en común con otro agente terapéutico para su uso en un método de reducir la hipercolesterolemia en un mamífero.
- 5 2. El material de filossilicato estratificado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material de filossilicato estratificado comprende además un vehículo, un diluyente o un coadyuvante aceptables farmacéuticamente.
3. El material de filossilicato estratificado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el mamífero es un ser humano o una animal seleccionado entre el conjunto que consiste en un caballo, una vaca, una oveja, un cerdo, una llama, una alpaca, una cabra, un perro, un gato, un ratón, una rata, un conejo, un cobaya y un hámster.
- 10 4. El material de filossilicato estratificado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el otro agente terapéutico es un agente reductor del colesterol o un agente reductor de los triglicéridos.
- 15 5. El material de filossilicato estratificado para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho agente reductor del colesterol se selecciona entre un modulador de la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, o un modulador de la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), o un modulador de la expresión del gen de la colesterol hidroxilasa, o un agente reductor del colesterol, que interrumpe la capacidad de formación de micelas de los ácidos biliares, o un agente reductor del colesterol, que reduce la velocidad de transporte de la micela que contiene colesterol a la capa lenta en el tracto gastrointestinal, o un agente reductor del colesterol, que reduce la liberación del colesterol desde la micela de ácidos biliares, o entre el conjunto que consiste en un agente relacionado con estatinas, ácido nicotínico, un fibrato, resinas para ácidos biliares, un agente inhibidor de la absorción de colesterol, ácido salicílico, un fitosterol, un alginato o una pectina, lecitina y un producto nutracéutico asociado con la reducción del colesterol.
- 20 6. El material de filossilicato estratificado para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente relacionado con estatinas se selecciona entre el conjunto que consiste en lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina y fluvastatina, o el fibrato se selecciona entre el conjunto que consiste en bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil y fenofibrato, o la resina para ácidos biliares se selecciona entre el conjunto que consiste en colestiramina, colestipol y colsevelam, o el agente inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe, o el esteroide de plantas (fitosterol) se selecciona entre el conjunto que consiste en estigmastanol, sitosterol, sitostanol y policosanol, o el producto nutracéutico asociado con la reducción del colesterol se selecciona entre el conjunto que consiste en galato de epigallocatequina (EGCG), Cholest-Arrest®, Cholestaway®, CholestOff® y Kyolic®.
- 25 7. El material de filossilicato estratificado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material de filossilicato estratificado se administra concurrentemente con el agente terapéutico o en el que el material de filossilicato estratificado se administra en momentos diferentes que el otro agente terapéutico.
- 30 8. Una composición que comprende un material de filossilicato estratificado, protonado con hidrógeno, y un agente terapéutico para su uso en el método de suministrar un agente terapéutico a un mamífero, en que el agente terapéutico es un agente terapéutico que disminuye los lípidos o un agente reductor del colesterol, y en que la composición comprende opcionalmente un vehículo, diluyente o coadyuvante aceptable farmacéuticamente y en que el agente terapéutico está opcionalmente intercalado con el material de filossilicato estratificado.
- 35 9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el mamífero es un ser humano o un animal seleccionado entre el conjunto que consiste en un caballo, una vaca, una oveja, un cerdo, una llama, una alpaca, un perro, un gato, un ratón, una rata, un conejo, un cobaya y un hámster.
- 40 10. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente terapéutico se selecciona entre el conjunto que consiste en un ácido nucleico, una proteína, un polisacárido, un fármaco y un fármaco de molécula pequeña, o entre el conjunto que se compone una resina para ácidos biliares, un agente inhibidor de lipasas, una estatina o un agente relacionado con estatinas, niacina, un fibrato, un agente inhibidor de la absorción de colesterol, lecitina, un fitosterol y un producto nutracéutico asociado con la reducción del colesterol.
- 45 11. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho polisacárido se selecciona entre el conjunto que consiste en un alginato, una pectina y sus modificaciones, una goma gelana, una goma xantana y zooglano, o el agente relacionado con estatinas se selecciona entre el conjunto que consiste en lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina y fluvastatina, o el fibrato se selecciona entre el conjunto que consiste en bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil y fenofibrato, o la resina para ácidos biliares se selecciona entre el conjunto que consiste en colestiramina, colestipol y colsevelam, o el agente inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe o el fitosterol se selecciona entre el conjunto que consiste en estigmastanol, sitosterol, sitostanol y
- 50

policosanol, o el producto nutracéutico se selecciona entre el conjunto que consiste en galato de epigallocatequina (EGCG), Cholest-Arrest®, Cholestaway®, CholestOff® y Kyolic®.

5 12. Una terapia de combinación que comprende (a) un material de filosilicato estratificado, protonado con hidrógeno (b) y un agente terapéutico, además del material de filosilicato estratificado para su uso en un método de reducir la hipercolesteremia en un mamífero.

13. La terapia de combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, el mamífero es un ser humano o un animal seleccionado entre el conjunto que consiste en un caballo, una vaca, una oveja, un cerdo, una llama, una alpaca, una cabra, un perro, un gato, un ratón, una rata, un conejo, un cobaya y un hámster.

10 14. La terapia de combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente terapéutico además del material de filosilicato estratificado es un agente reductor del colesterol.

15 15. La terapia de combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicho agente reductor del colesterol se selecciona entre un modulador de la actividad de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, o un agente modulador de la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) o un agente modulador de la expresión del gen de la colesterol hidroxilasa o un agente reductor del colesterol, que interrumpe la capacidad de formación de micelas de los ácidos biliares, o un agente reductor del colesterol, que reduce la velocidad de transporte de la micela que contiene colesterol a la capa lenta en el tracto gastrointestinal, o un agente reductor del colesterol, que reduce la liberación del colesterol desde la micela de ácidos biliares, o entre el conjunto que consiste en un agente relacionado con estatinas, ácido nicotínico, un fibrato, resinas para ácidos biliares, un agente inhibidor de la absorción de colesterol, ácido salicílico, un fitosterol, un alginato o una pectina, una lecitina y un producto nutracéutico asociado con la reducción del colesterol.

20

25 16. La terapia de combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el agente relacionado con estatinas se selecciona entre el conjunto que consiste en lovastatina, atorvastatina, pravastatina, simvastatina y fluvastatina, o el fibrato se selecciona entre el conjunto que consiste en bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil y fenofibrato, o en la que la resina para ácidos biliares se selecciona entre el conjunto que consiste en colestiramina, colestipol y colsevelam, o en la que el agente inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe o en que el esteroide de plantas (fitosterol) se selecciona entre el conjunto que consiste en estigmastanol, sitosterol, sitostanol y policosanol, o en la que el producto nutracéutico asociado con la reducción del colesterol se selecciona entre el conjunto que consiste en galato de epigallocatequina (EGCG), Cholest-Arrest®, Cholestaway®, CholestOff® y Kyolic®.

30 17. La terapia de combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente terapéutico además del material de filosilicato estratificado es un agente reductor de los triglicéridos.

18. La terapia de combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el material de filosilicato estratificado se administra concurrentemente con el agente terapéutico o en la que el material de filosilicato estratificado se administra en momentos diferentes que el otro agente terapéutico.

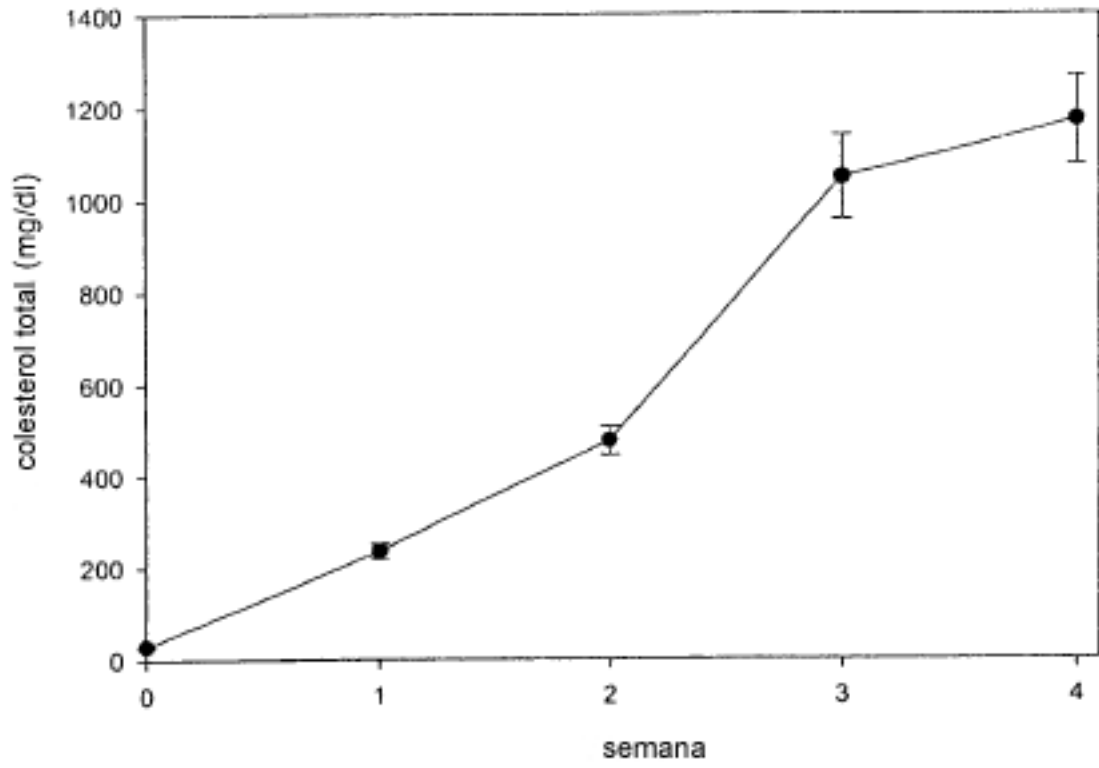


Figura 1

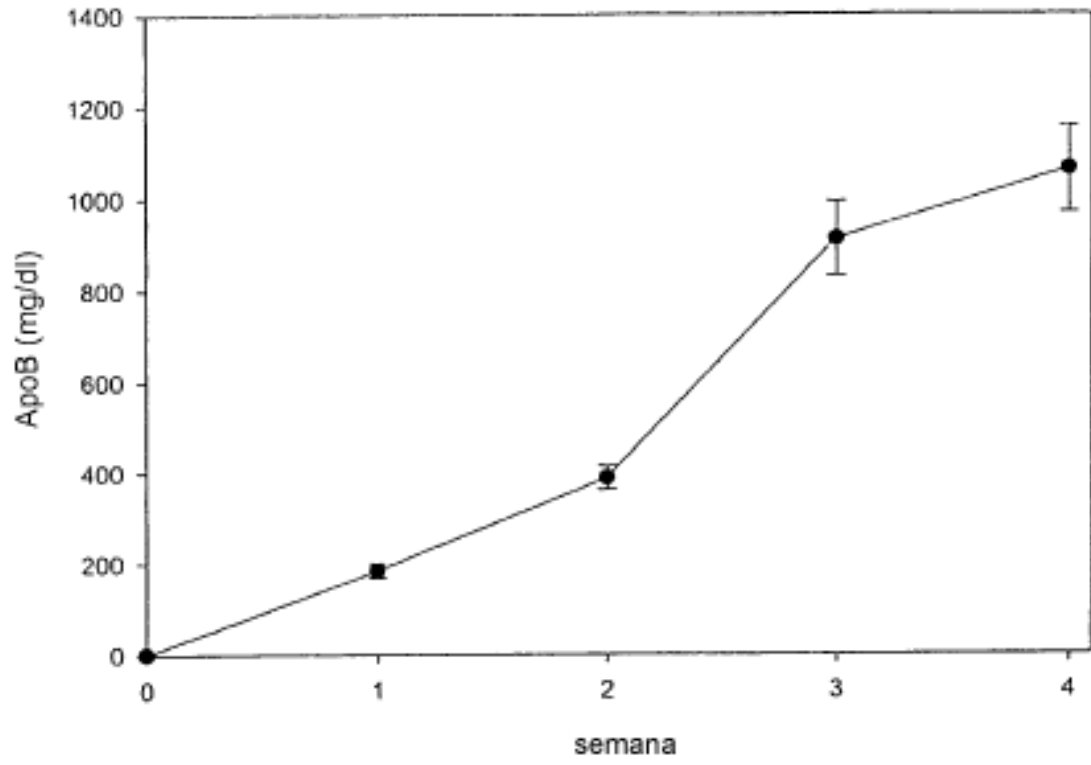


Figura 2

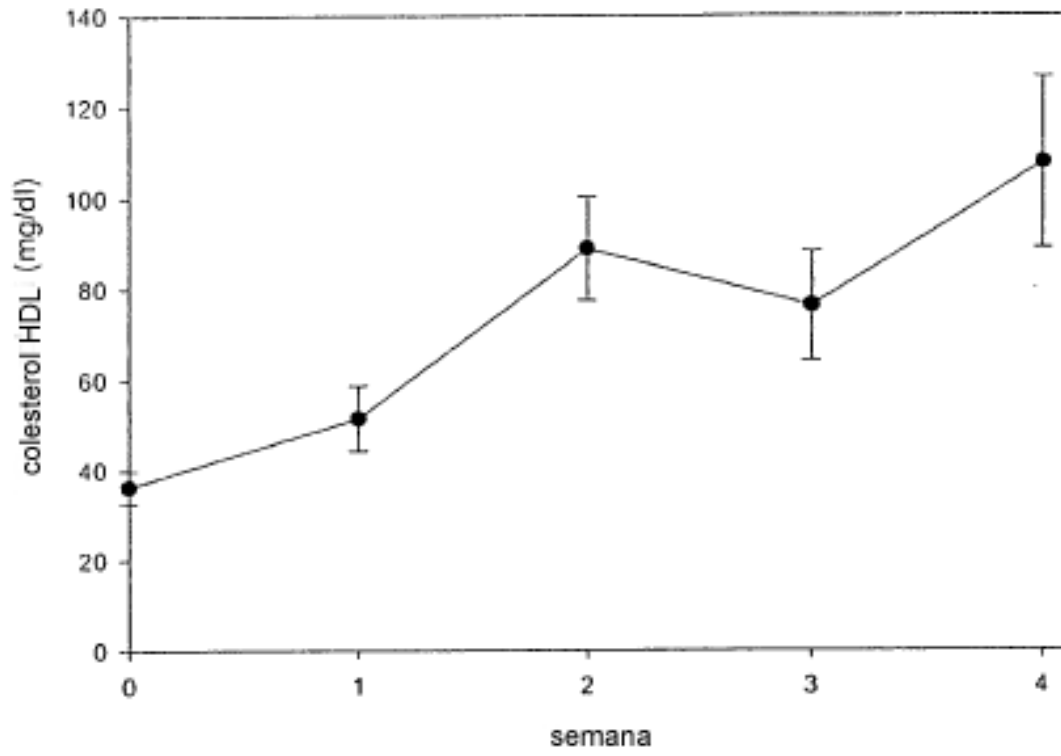


Figura : 3

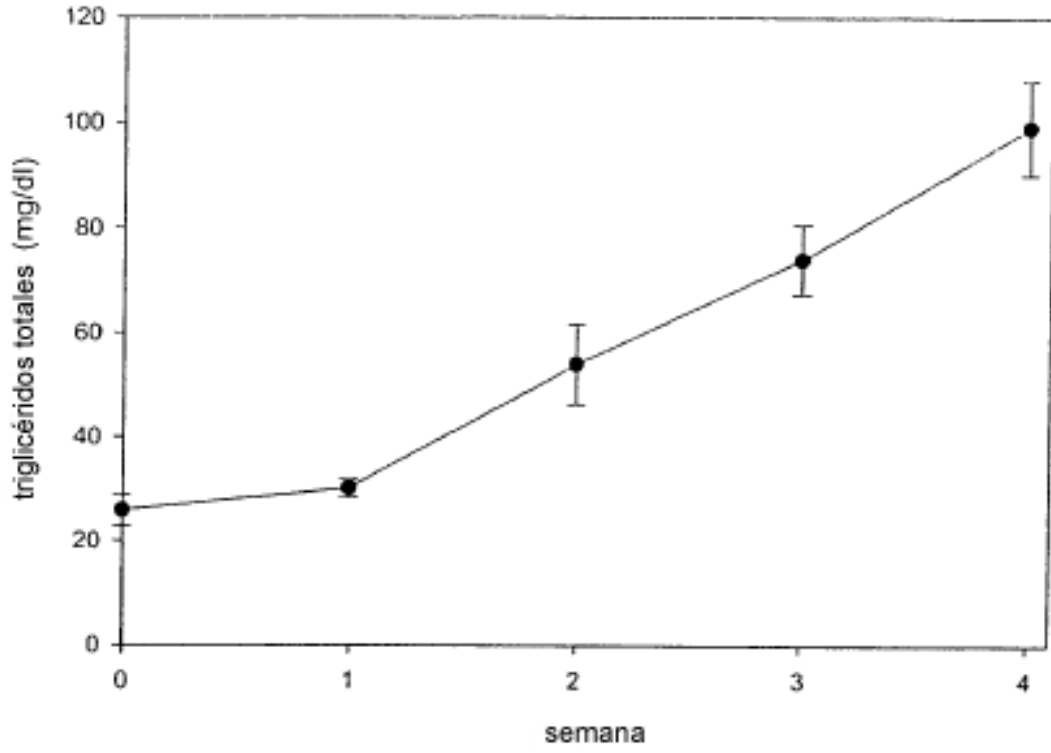


Figura 4

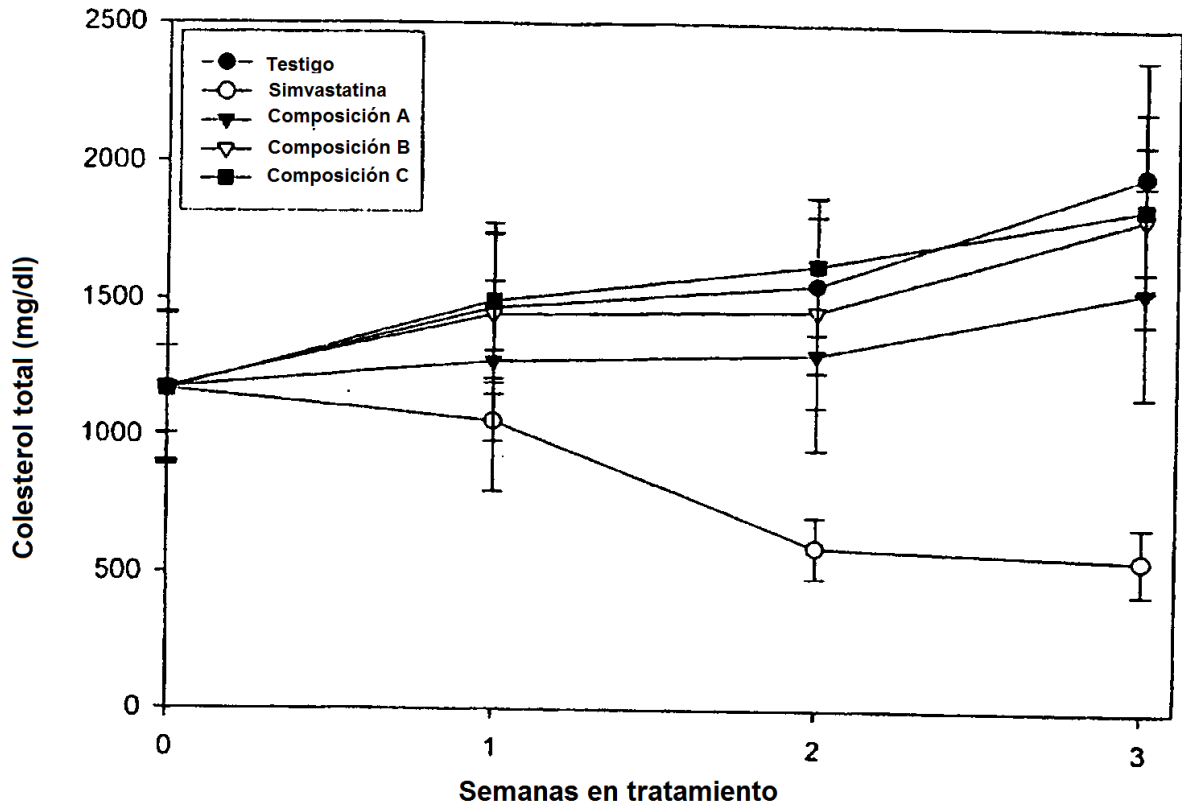


Figura 5

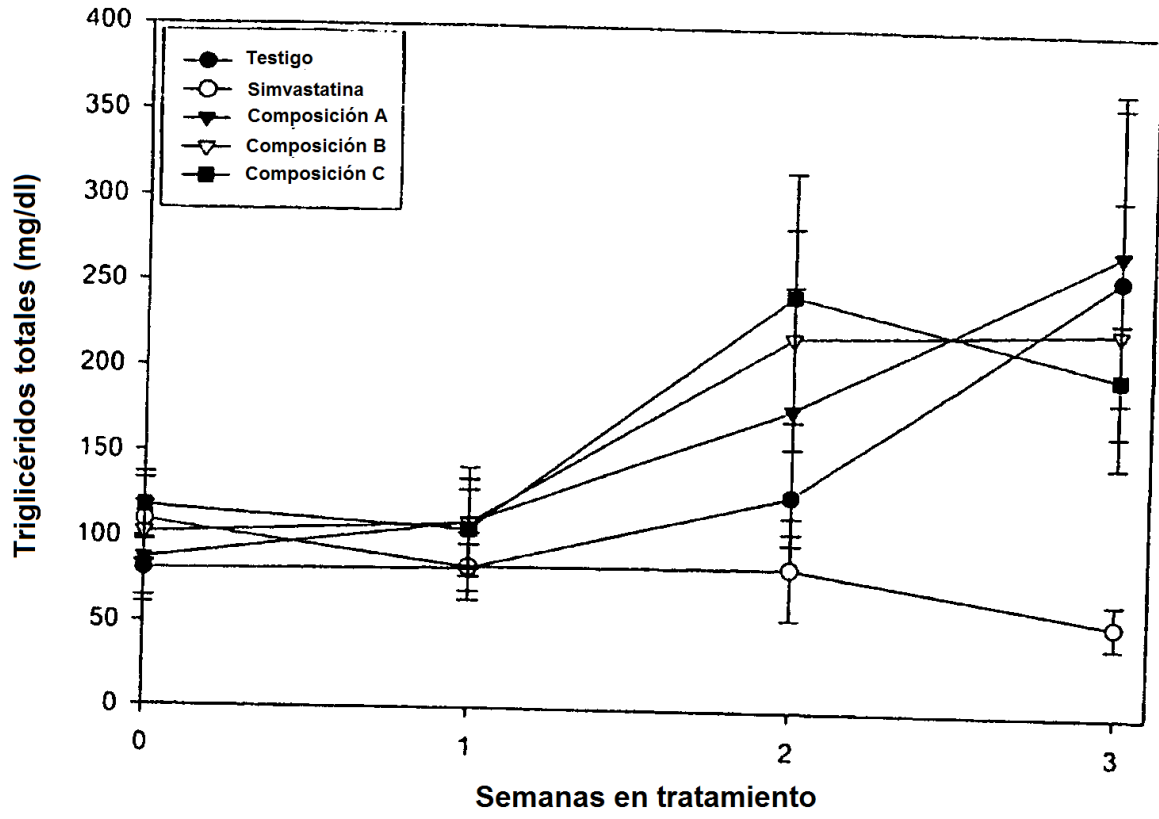


Figura 6

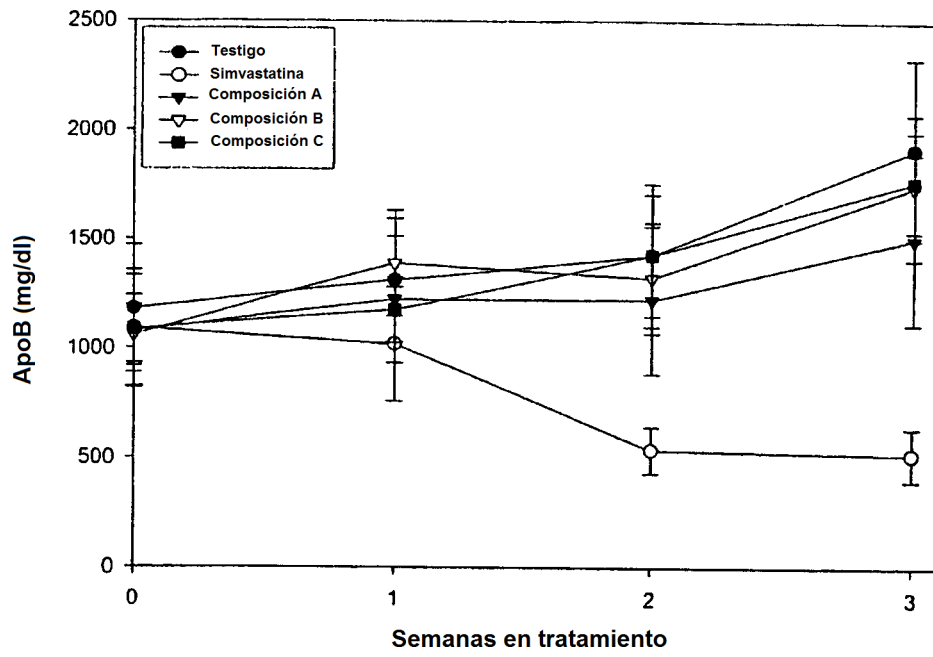


Figura 7

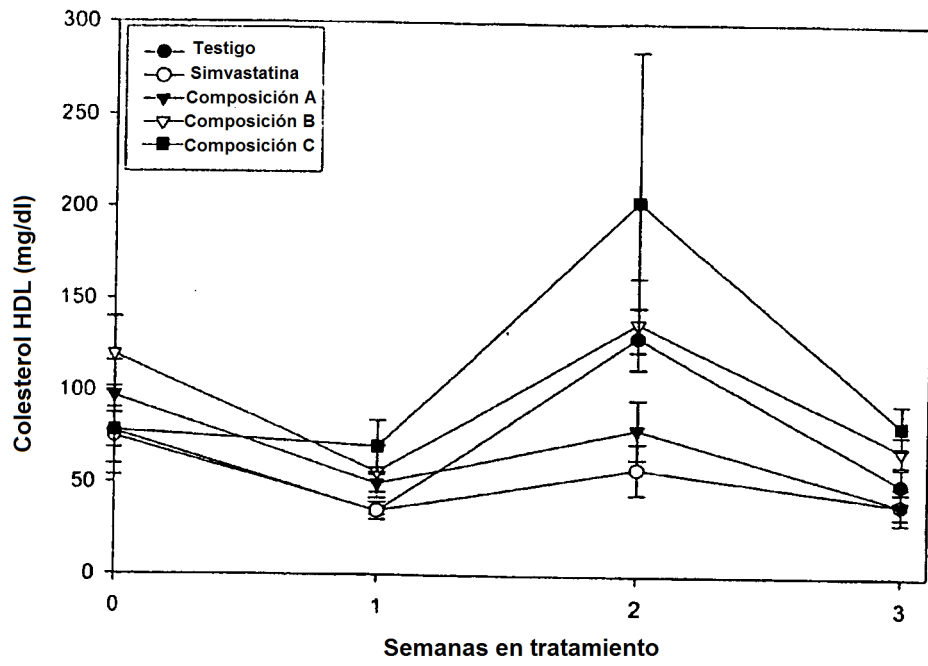


Figura 8

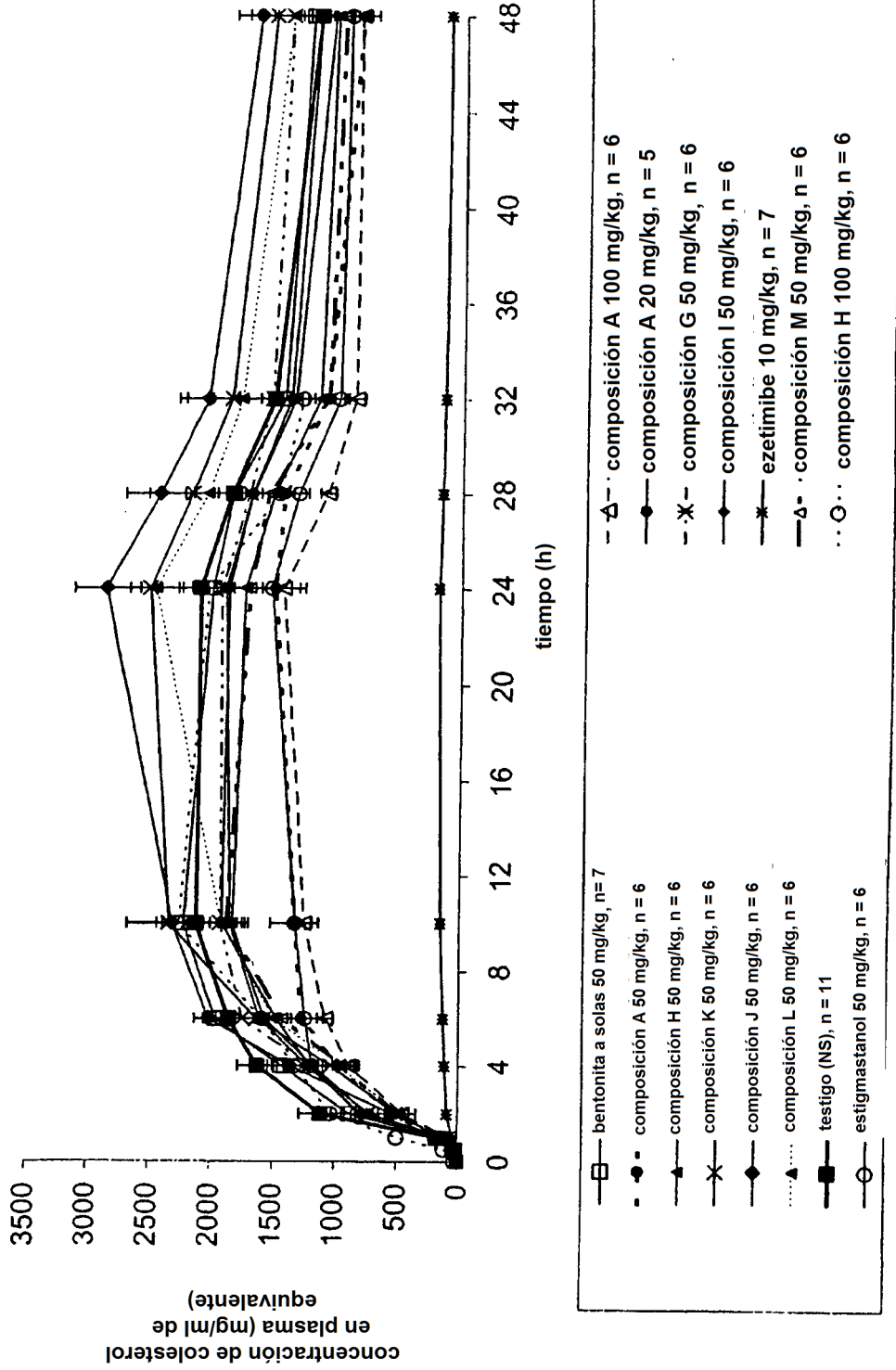


Figura 9

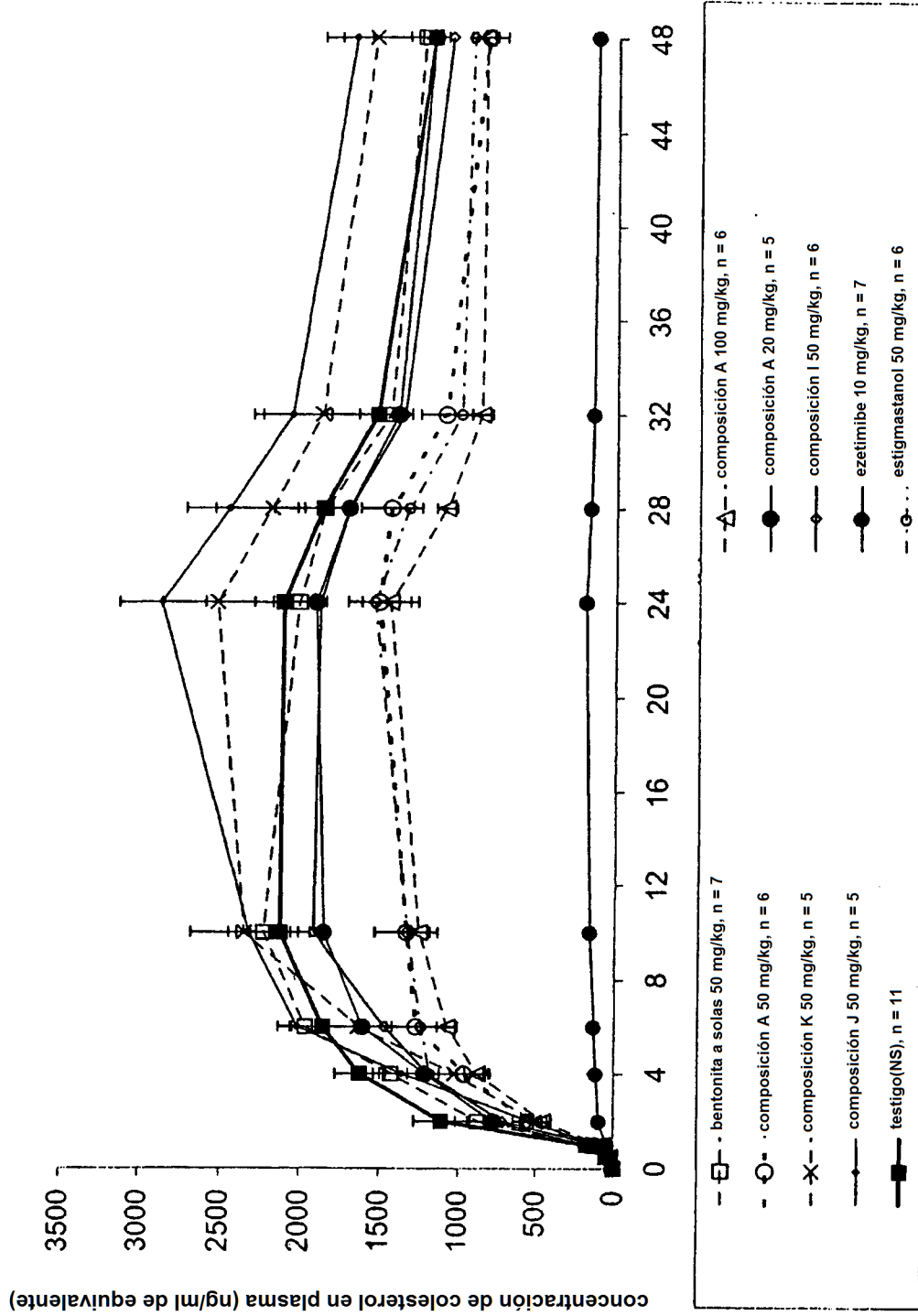


Figura 10

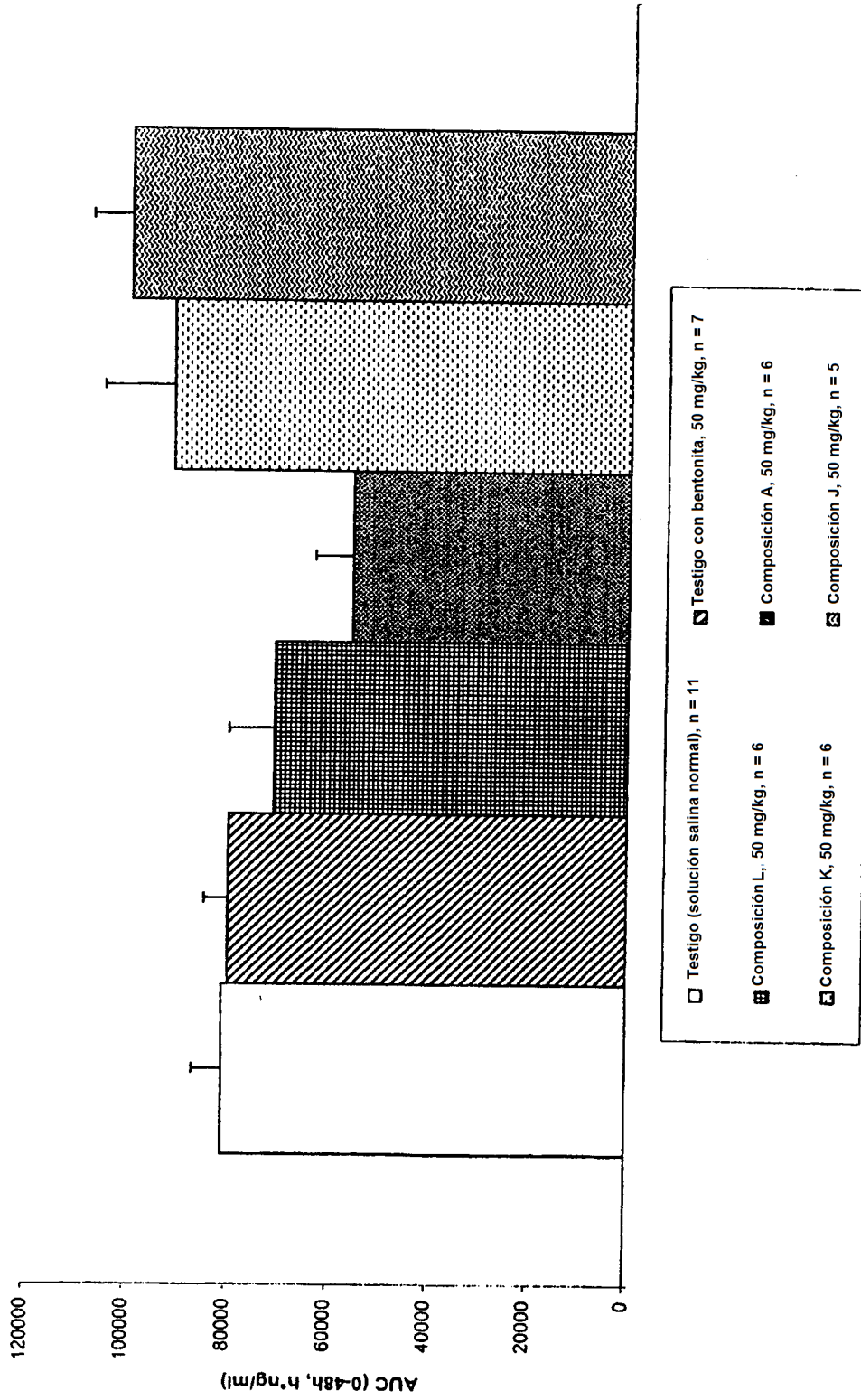


Figura 11

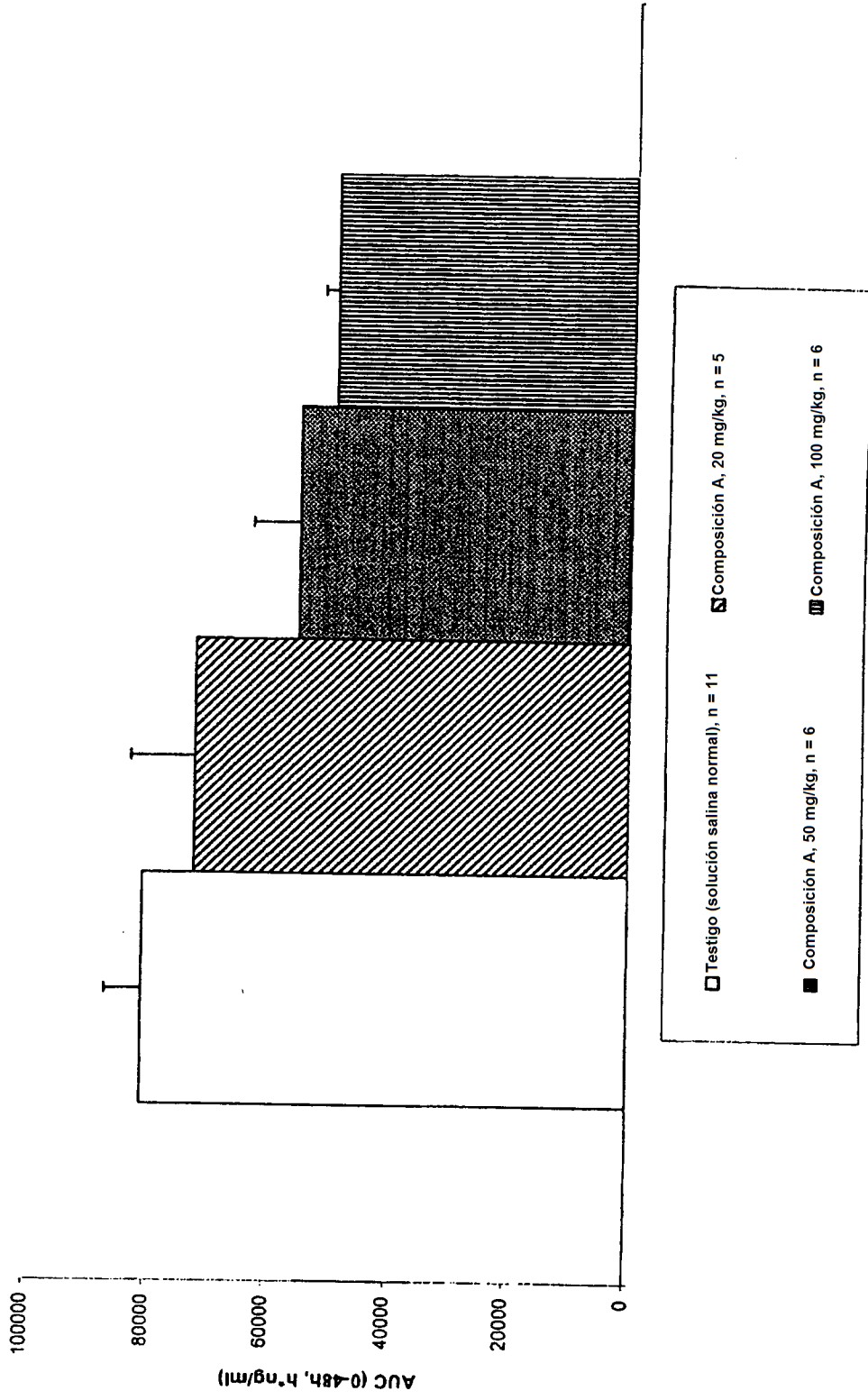


Figura 12

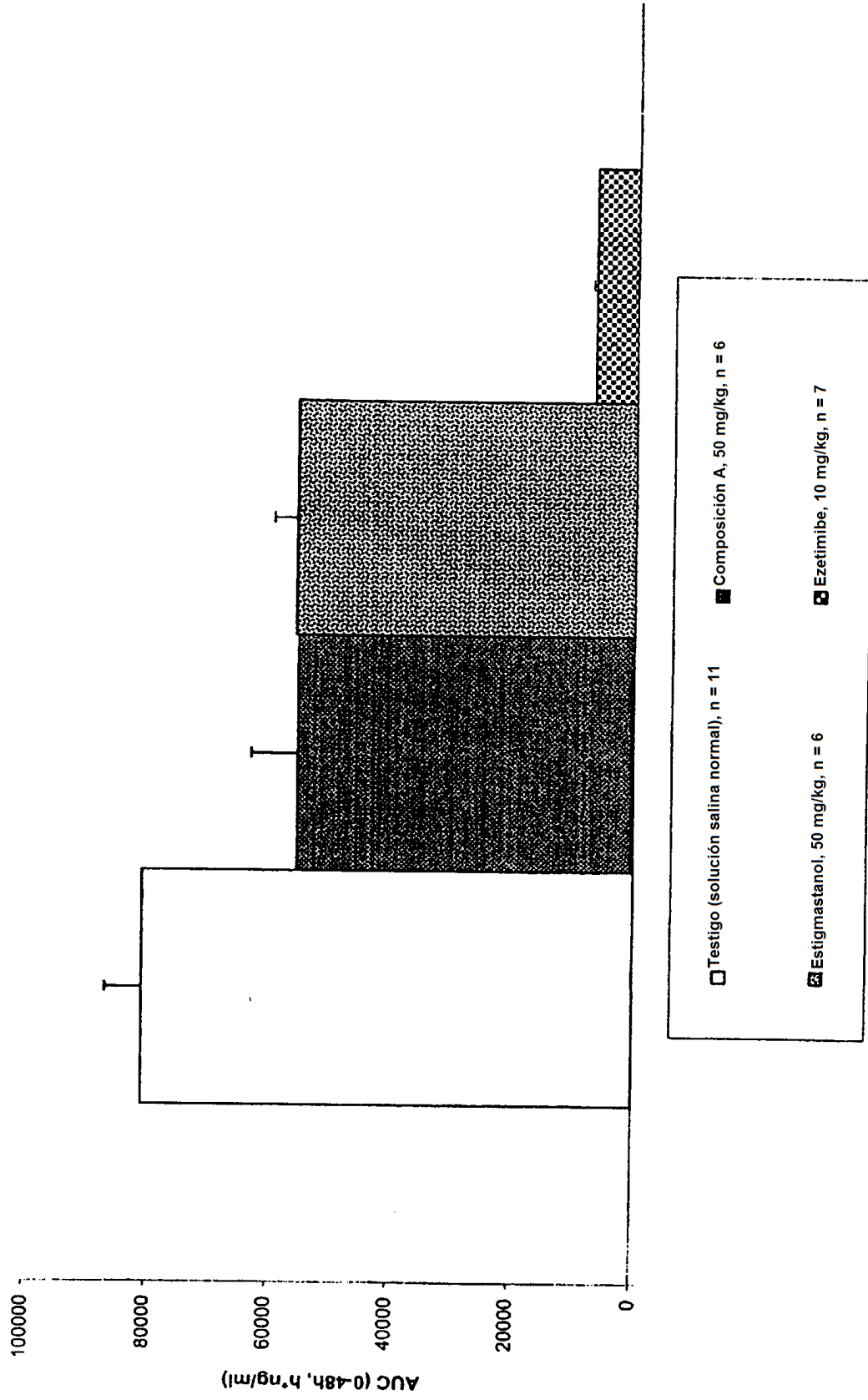


Figura 13