

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 429**

51 Int. Cl.:
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C01F 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07850616 .9**
96 Fecha de presentación: **14.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1967195**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **ANTIÁCIDO.**

30 Prioridad:
20.12.2006 JP 2006341990

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.01.2012

73 Titular/es:
**KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.
305 YASHIMANISHI-MACHI
TAKAMATSU-SHI KAGAWA-KEN 761-0113, JP**

72 Inventor/es:
**OKADA, Akira y
KATSUKI, Keiko**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 372 429 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

Antiácido

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un antiácido gástrico que contiene una hidrotalcita compuesta en forma de partículas como componente eficaz. Más particularmente, la invención se refiere a una hidrotalcita compuesta que contiene cinc en forma de partículas que presenta un excelente efecto para proteger la pared interna del estómago, y que es un componente eficaz que exhibe un efecto antiácido similar al de la hidrotalcita convencional en forma de partículas.

Técnica anterior

15 Hasta ahora se ha producido hidrotalcita en forma de partículas y comercializado como antiácido medicinal en forma de comprimidos, gránulos o cápsulas. Los requisitos ideales del antiácido gástrico son que muestre el efecto de manera inmediata a un valor de pH elevado de los jugos gástricos hasta aproximadamente 3 en un tiempo de 1 minuto posterior a su uso interno, manteniéndose el pH entre 3 y 5 durante largos períodos de tiempo, no produciendo que el jugo gástrico se vuelva alcalino incluso cuando el antiácido gástrico se usa internamente en cantidades en exceso, y el antiácido no produce estreñimiento, diarrea o alcalosis, no permite que la propiedad antiácido se vea perjudicada por la pepsina y no permite que la propiedad antiácido se vea modificada por agua y por la temperatura. Con el fin de satisfacer los requisitos anteriores, se desarrolló hidrotalcita en forma de partículas como antiácido gástrico.

25 La hidrotalcita en forma de partículas como antiácido gástrico y un método de su preparación han sido descritos en los documentos USP 3650704 y USP 353906. Típicamente, la hidrotalcita en forma de partículas eficaz como antiácido gástrico viene representada por medio de la fórmula $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$.

30 Cuando se usa internamente durante largos períodos de tiempo, no obstante, la hidrotalcita convencional en forma de partículas frecuentemente suele dañar la membrana mucosal de la pared interna del estómago. Una cita diferente, el documento de JP 2006 131 581 A describe partículas de hidrotalcita diseñadas para desintegrarse rápidamente en agua y el documento EP 0 933 401 describe partículas de hidrotalcita que pueden contener cinc y su uso en las composiciones de resina sintéticas.

35 En otra cita diferente, Wong SH et al (PHARMACOLOGY 1986 LNKD-PUBMED: 2942951, volumen 23, nº. 2, 1986, páginas 94-102) describe el uso de sulfato de cinc para proteger frente a la ulceración inducida por etanol.

Descripción de la invención

40 <Problemas a resolver por la invención>

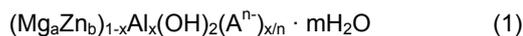
La hidrotalcita en forma de partículas sirve como antiácido gástrico excelente pero con frecuencia puede provocar daños sobre la membrana mucosal de la pared interna del estómago si se usa durante largos períodos de tiempo, y deja mucho espacio de mejora desde el punto de vista de la protección de la pared interna del estómago. Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar hidrotalcita mejorada en forma de partículas eficaz para su uso como antiácido gástrico que exhibe una excelente actividad para proteger la pared interna del estómago, es decir, que presente efectos para prevenir la úlcera.

<Medios para resolver el problema>

50 Los presentes inventores han continuado el estudio para mejorar la hidrotalcita en forma de partículas en un intento de conseguir el objeto anterior.

55 Como resultado de ello, los inventores han descubierto que una hidrotalcita compuesta en forma de partículas que comprenden hidrotalcita en forma de partículas que contiene Zn en una cantidad muy pequeña y particular como disolución de sólidos exhibe una acción antiácido excelente que protege la membrana mucosal del estómago y evitar la aparición de úlcera en la pared interna del estómago.

60 Es decir, los presentes inventores han descubierto que la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente fórmula (1) obtenida disolviendo uniformemente una cantidad muy pequeña de iones de cinc que son relativamente baratos y no tóxicos o relativamente poco tóxicos en hidrotalcita en forma de partículas, resulta eficaz como antiácido gástrico que protege la pared interna del estómago y que exhibe un efecto antiácido excelente, es decir, que resulta eficaz para proteger la membrana mucosal del estómago y para evitar la úlcera de estómago, y de este modo se han conseguido en la presente invención,



en la que A^{n-} es CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- , n es 1 ó 2 y x , a , b y m son valores que satisfacen las siguientes condiciones,

$$0,18 \leq x \leq 0,4, \quad 0,5 \leq a < 1,0 < b \leq 0,5, \quad 0 \leq m < 1.$$

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención representada por medio de la fórmula (1) comprende una hidrotalcita en forma de partículas que contiene una cantidad muy pequeña de cinc (Zn) disuelta uniformemente en su interior. Por tanto, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas es un compuesto que presenta la misma estructura cristalina que la hidrotalcita en forma de partículas conocida, y que exhibe prácticamente el mismo patrón de difracción que la hidrotalcita en forma de partículas, medido según un método de difracción de rayos X en forma de polvo. Además, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención contiene cinc que se disuelve uniformemente en la hidrotalcita y no daña la pared interna del estómago e la pared interna del intestino.

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención presenta una estructura química representada por medio de la fórmula anterior (1). A continuación, se describirá de forma concreta la fórmula (1). En la fórmula (1), A^{n-} es un anión que tiene una valencia de n , y es CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- , y es, preferentemente, CO_3^{2-} o SO_4^{2-} , y es, del modo más preferido, CO_3^{2-} . Estos aniones pueden incluir dos tipos, por ejemplo, CO_3^{2-} y SO_4^{2-} , simultáneamente. En el presente documento, x debe satisfacer $0,18 \leq x \leq 4$ y es, preferentemente, $0,2 \leq x \leq 0,35$ y, más preferentemente $0,29 \leq x \leq 0,3$. Además, b debería satisfacer $0 < b \leq 0,5$ y es, preferentemente $0,0005 \leq b \leq 0,2$ y en particular preferentemente $0,0006 \leq b \leq 0,1$. Además, a debería satisfacer $0,5 \leq a < 1$, y más preferentemente $0,6 \leq a \leq 0,9$. Además, m expresa el contenido de agua de cristal y satisface $0 \leq m < 1$ y preferentemente $0,1 \leq m \leq 1$.

El método para producir la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención es básicamente el mismo que el método conocido de producción de hidrotalcita en forma de partículas (por ejemplo, patente de EE.UU. N°. 3539306). En el presente documento, se añade cinc (Zn) al material de partida junto con una sal de magnesio y/o una sal de aluminio de manera que se encuentren presentes en el mismo en forma de disolución de sólidos. Se puede añadir el cinc (Zn) en una cantidad pre-determinada al material de partida, preferentemente, en forma de sal soluble en agua tal como nitrato, sulfato o cloruro, y se escogen las condiciones de reacción entre aquellas que se encuentran en el intervalo descrito en la patente de EE.UU. anterior.

El método de producción de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención comprende poner en contacto una disolución acuosa que contiene, por ejemplo, sales de Mg, Zn y Al (nitrato, cloruro y sulfato) en proporciones de elementos de metal que constituyen la hidrotalcita deseada, una disolución acuosa de carbonato de sodio ($\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Al}$ = de 0,35 a 0,75) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio en contacto una con otra, de manera que co-precipite al tiempo que se mantiene el pH de la disolución de reacción en un valor de 10 a 10,5 con la disolución acuosa de hidróxido de sodio. La reacción se lleva a cabo de temperatura ambiente hasta 100 °C. Se puede usar el producto de reacción en su forma o se puede lavar, y su suspensión (sistema acuoso) se puede someter a reacción hidrotérmica a una temperatura de 70 a 200 °C durante un período de 0,5 a 24 horas.

Se puede disminuir el contenido de Na lavando el producto de reacción con una cantidad mayor de agua o mediante lavado del producto de reacción con una disolución acuosa que contiene ácidos (ácido clorhídrico, nítrico, acético y similares) en una cantidades de 10^{-3} a 10^{-5} mol/l (agua desionizada) en una cantidad de 20 a 50 veces tan grande como el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Aunque no existe limitación particular sobre la forma de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención, resulta ventajosos si las partículas presentan un tamaño medio de partículas secundarias de 0,3 a 20 μm y, preferentemente, de 0,4 a 10 μm , medido por medio de un método de dispersión de difracción láser, y resulta deseable que las partículas presenten un área superficial específica BET de 10 a 100 m^2/g y, preferentemente de 10 a 50 m^2/g .

Cuando se usa como antiácido gástrico, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención se puede usar en cualquier forma tal como polvo, gránulos, comprimido, cápsula o suspensión y, según se requiera, se puede añadir un vehículo, un agente de enlace, un agente de ruptura y un lubricante a la misma.

Cuando se administra por vía oral como antiácido gástrico, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención se administra en cantidades de manera que son básicamente las mismas que las de la hidrotalcita en forma de partículas convencional. La cantidad de administración se encuentra dentro del intervalo de 0,2 a 5 g y, preferentemente, de 1 a 4 g por adulto y día.

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la invención funciona como un excelente antiácido gástrico como la hidrotalcita en forma de partículas convencional. Es decir, el efecto queda mostrado de forma inmediata, el pH del jugo gástrico se mantiene entre 3 y 5 durante largos períodos de tiempo, el jugo gástrico no se vuelve alcalino incluso si se usa internamente en exceso, no produce estreñimiento, diarrea o alcalosis y su propiedad antiácido no

se ve perjudicada por la pepsina. Además de las ventajas anteriores del antiácido gástrico, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la invención, cuando se usa internamente, elimina o evita el daño de la membrana mucosal de la pared interna del estómago. Como resultará obvio a partir del experimento descrito a continuación, este efecto es muy excelente y asombroso con respecto al efecto logrado por hidrotalcita en forma de partículas convencional. Se presume que el efecto distinguido anterior es exhibido por medio del cinc (Zn) que se encuentra presente en cantidades muy pequeñas como disolución de sólidos y representado por medio de la fórmula (1).

Cuando se usa internamente como antiácido gástrico, por tanto, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la presente invención contribuye a conseguir el efecto como antiácido gástrico así como el efecto para proteger la membrana mucosal de la pared interna del estómago y de las paredes internas del intestino de forma simultánea, contribuyendo también a evitar la aparición de úlcera en la pared interna del estómago y en las paredes internas del intestino.

A continuación, se describe la invención con detalla por medio de los Ejemplos.

En los Ejemplos, se consideran (a) Zn, Na de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas, (b) el ensayo de capacidad antiácido gástrica, y (c) ensayo de Rossett-Rice para los valores medidos por métodos de los métodos descritos a continuación.

(a) análisis de Zn y Na.

Medido por medio de un método de absorción atómica.

(b) Ensayo de capacidad antiácido gástrica

Se añadieron 200 mg de la muestra a 100 ml de HCl 0,1 N y se agitó a 37 °C durante una hora. Posteriormente, se retro-valoraron 50 ml con NaOH 0,1 N para encontrar la capacidad antiácido.

(c) Ensayo de Rossett-Rice

Se introdujeron 70 ml de HCl 0,1 N y 30 ml de agua en el interior de un vaso de precipitados de un volumen de 400 ml y se agitaron a aproximadamente 200 rpm mientras se sumergía en un baño de temperatura constante mantenido a 37 °C. En este momento, se añadieron al vaso de precipitados de forma simultánea 1,0 g de la muestra y HCl 0,1 N a una tasa de 4,0 ml por minuto, y se registró el pH de manera continua hasta que se alcanzó un valor menor que 3,0, para encontrar el momento en el que el pH se hizo igual a 3, para encontrar el pH máximo, para encontrar el tiempo de Rossett-Rice, es decir, el tiempo en el que el pH se ajustó para que fuese de 3 a 5, y para encontrar el tiempo de rebote del ácido, es decir, el tiempo en el que el pH se hizo no menor que 5.

(d) Tamaño medio de partículas secundarias

Medido usando el medidor de perfil de tamaño de partícula MICROTRACK, de tipo SPA (fabricado por Leeds & Northrup Instruments Co.).

Se añadieron 700 mg de polvo de muestra a 70 ml de agua, se trataron con ondas de ultrasonido (Modelo US-300 fabricado por Nisei Co, corriente de 300 μ A) durante 3 minutos y, posteriormente, se tomaron de 2 a 4 ml de la disolución de dispersión y se añadieron al interior de una cámara de muestra del medidor de perfil de tamaño de partícula que contenía 250 ml de agua desaireada. Posteriormente, se operó el analizador para hacer circular la suspensión durante 8 minutos con el fin de medir el perfil de tamaño de partícula. Se tomó la medición un total de dos veces, y se calculó un valor de media aritmética de tamaños de partículas secundarias acumuladas al 50 % por medio de la medición, para referirse al mismo como tamaño medio de partículas secundarias de la muestra.

(e) Área de superficie específica BET

Medida por medio de un método de absorción usando nitrógeno líquido

(f) Método de medición de difracción de rayos-X en forma de polvo

Angulo $\text{CuK}\alpha$ (2θ) : de 5 a 65°, etapa; 0,02

Velocidad de barrido; 4° /min, voltaje del tubo; 40 kV

Corriente del tubo; 20 mA,

Aparato; sistema de difracción de rayos-X RINT 2200V (fabricado por Rigaku Denki, Co).

Ejemplo 1

Se prepararon una disolución acuosa mixta {referida como disolución A} de nitrato de magnesio de una concentración de 1,50 mol/l, nitrato de cinc de una concentración de $3,61 \times 10^{-3}$ mol/l y nitrato de aluminio de una concentración de 0,752 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,40 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, usando una bomba de medición, se introdujeron la disolución A y la disolución B en el interior de un recipiente de reacción con caudales tales que la proporción en volumen de la disolución A y de la disolución B fue de 1 y 1, y se ajustó el valor de pH de la disolución de reacción con la disolución C de forma que se mantuviera en un intervalo de 10 a 10,5, y se llevó a cabo la reacción a una temperatura de 40 °C para formar un precipitado. Se filtró el precipitado, se lavó, secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado consistió en lavar con agua y, posteriormente con ácido clorhídrico de 10-3 mol/l. La cantidad de ácido clorhídrico en este momento fue de 30

veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Composición: $Mg_{0,665}Zn_{0,0016}Al_{0,333}(OH)_2(CO_3)_{0,167} \cdot 0,5 H_2O$. Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1, y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 2

Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de nitrato de magnesio de una concentración de 1,50 mol/l, nitrato de cinc de una concentración de $2,01 \times 10^{-2}$ mol/l y nitrato de aluminio de una concentración de 0,76 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,46 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado consistió en lavar con agua y, posteriormente con ácido nítrico de 10^{-3} mol/l en una cantidad 30 veces más grande que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Composición: $Mg_{0,6578}Zn_{0,0088}Al_{0,0333}(OH)_2(CO_3)_{0,167} \cdot 0,5 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3

Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de nitrato de magnesio de una concentración de 1,50 mol/l, nitrato de cinc de una concentración de $3,08 \times 10^{-3}$ mol/l y nitrato de aluminio de una concentración de 0,501 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,30 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado consistió en lavar con agua y, posteriormente con ácido acético de 10^{-3} mol/l en una cantidad 30 veces más grande que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Composición: $Mg_{0,7485}Zn_{0,0015}Al_{0,25}(OH)_2(CO_3)_{0,125} \cdot 0,5 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1, y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 4

Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de nitrato de magnesio de una concentración de 1,50 mol/l, nitrato de cinc de una concentración de $1,733 \times 10^{-2}$ mol/l y nitrato de aluminio de una concentración de 0,506 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,304 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1, y la disolución de reacción obtenida se hizo reaccionar hidrotérmicamente a 150 °C durante 12 horas. Tras enfriar, se filtró el producto de reacción, se lavó con agua, se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio de 0,1 mol/l (0,03 mol) y se lavó de nuevo con agua. Posteriormente, se lavó el producto de reacción con ácido clorhídrico de 10^{-4} mol/l en una cantidad de 40 veces el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas. Se secó el producto de reacción durante la noche a 110 °C, se pulverizó y tamizó para obtener la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición:

Composición: $Mg_{0,7414}Zn_{0,0086}Al_{0,25}(OH)_2(CO_3)_{0,125} \cdot 0,5 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1, y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 5

Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de sulfato de magnesio de una concentración de 1,50 mol/l, sulfato de cinc de una concentración de $2,9 \times 10^{-3}$ mol/l y sulfato de aluminio de una concentración de 0,1879 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,23 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1, y la disolución de reacción obtenida se filtró, se lavó con agua, se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio de 0,1 mol/l y se lavó de nuevo con agua. Posteriormente, se lavó la disolución de reacción con ácido clorhídrico de 10^{-4} mol/l en una cantidad de 40 veces el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas. Se secó el producto de reacción durante la noche a 110 °C.

°C, se pulverizó y tamizó para obtener la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición:

Composición: $Mg_{0,7985}Zn_{0,015}Al_{0,20}(OH)_2(CO_3)_{0,0994}(SO_4)_{0,0006} \cdot 0,6 H_2O$.

- 5 Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 6

- 10 Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de sulfato de magnesio de una concentración de 1,50 mol/l, sulfato de cinc de una concentración de $1,627 \times 10^{-2}$ mol/l y sulfato de aluminio de una concentración de 0,1895 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,23 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1, y la disolución de reacción obtenida se filtró, se lavó con agua, se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio de 0,1 mol/l y se lavó de nuevo con agua. Posteriormente, se lavó la disolución de reacción con ácido acético de 10^{-4} mol/l en una cantidad de 40 veces el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas. Se secó el producto de reacción durante la noche a 110 °C, se pulverizó y tamizó para obtener la hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición:

- 20 Composición: $Mg_{0,7914}Zn_{0,0086}Al_{0,20}(OH)_2(CO_3)_{0,0994}(SO_4)_{0,0006} \cdot 0,6 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1, y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

25

Ejemplo 7

- 30 Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de cloruro de magnesio de una concentración de 1,50 mol/l, sulfato de cinc de una concentración de $2,03 \times 10^{-2}$ mol/l y cloruro de aluminio de una concentración de 0,507 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,30 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1 para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado se llevó a cabo usando agua y, posteriormente ácido nítrico de 10^{-4} mol/l en una cantidad 40 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

35

Composición: $Mg_{0,74}Zn_{0,01}Al_{0,25}(OH)_2(CO_3)_{0,125} \cdot 0,5 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1.

40

Ejemplo 8

- 45 Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de cloruro de magnesio de una concentración de 1,20 mol/l, sulfato de cinc de una concentración de $1,13 \times 10^{-2}$ mol/l y cloruro de aluminio de una concentración de 0,404 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,24 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se lavó la disolución de reacción obtenida, y se hizo reaccionar hidrotérmicamente su suspensión (sistema acuoso) a 120 °C durante 15 horas. Tras enfriar, se filtró el producto de reacción, se lavó, se secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó y tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado se llevó a cabo usando agua y, posteriormente ácido acético de 10^{-4} mol/l en una cantidad 40 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

50

Composición: $Mg_{0,743}Zn_{0,007}Al_{0,25}(OH)_2(CO_3)_{0,125} \cdot 0,5 H_2O$.

55

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1 y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 9

- 60 Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de cloruro de magnesio de una concentración de 1,20 mol/l, sulfato de cinc de una concentración de $4,82 \times 10^{-3}$ mol/l y cloruro de aluminio de una concentración de 0,402 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,24 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se lavó la disolución de reacción obtenida, y se hizo

65

reaccionar hidrotérmicamente su suspensión (sistema acuoso) a 140 °C durante 3 horas. Tras enfriar, se filtró el producto de reacción, se lavó, se secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó y tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado se llevó a cabo usando agua y, posteriormente ácido acético de 10^{-4} mol/l en una cantidad 50 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Composición: $Mg_{0,747}Zn_{0,003}Al_{0,25}(OH)_2(CO_3)_{0,125} \cdot 0,5 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 10

Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de cloruro de magnesio de una concentración de 1,20 mol/l, nitrato de cinc de una concentración de $7,21 \times 10^{-3}$ mol/l y cloruro de aluminio de una concentración de 0,604 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,36 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1, y calentó y se hizo reaccionar la disolución de reacción obtenida a 90 °C durante 8 horas. Tras enfriar, se filtró el producto de reacción, se lavó, se secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó y tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado se llevó a cabo usando agua y, posteriormente ácido nítrico de 10^{-5} mol/l en una cantidad 50 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Composición: $Mg_{0,662}Zn_{0,004}Al_{0,333}(OH)_2(CO_3)_{0,167} \cdot 0,5 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 11

Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de cloruro de magnesio de una concentración de 1,20 mol/l, nitrato de cinc de una concentración de $1,09 \times 10^{-2}$ mol/l y cloruro de aluminio de una concentración de 0,605 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,36 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, se llevó a cabo la reacción de la misma forma que en el Ejemplo 1, se lavó la disolución de reacción obtenida y se hizo reaccionar hidrotérmicamente su suspensión (sistema acuoso) a 130 °C durante 4 horas. Tras enfriar, se filtró el producto de reacción, se lavó, se secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado se llevó a cabo usando agua y, posteriormente ácido acético de 10^{-5} mol/l en una cantidad 50 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Composición: $Mg_{0,660}Zn_{0,006}Al_{0,333}(OH)_2(CO_3)_{0,167} \cdot 0,5 H_2O$.

Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1 y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 12

Se introdujeron 273 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio de 3,4 N y 58 ml de una disolución acuosa de carbonato de sodio de 1,2 mol/l en un recipiente de un litro y se agitaron a temperatura ambiente. En este momento, se añadió a la misma una disolución acuosa mixta de 284 ml de disolución acuosa de cloruro de aluminio de 1,2 mol/l, 10 ml de disolución acuosa de nitrato de cinc de 0,7 mol/l y 58 ml de una disolución acuosa de sulfato de aluminio de 1 mol/l. Tras agitar durante una hora, se transfirió la mezcla al interior de un autoclave, y se hizo reaccionar hidrotérmicamente a 150 °C durante 12 horas. Tras enfriar, se filtró el producto reaccionado hidrotérmicamente, se lavó con agua, se lavó con 400 ml (0,03 mol) de una disolución acuosa de carbonato de sodio, se lavó con agua y se secó durante la noche a 110 °C. Posteriormente, se pulverizó el producto de reacción y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición:

Composición: $Mg_{0,735}Zn_{0,015}Al_{0,25}(OH)_2(CO_3)_{0,125} \cdot 0,5 H_2O$.

Se observaron los siguientes picos característicos en el patrón de difracción de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas medido por medio de un método de difracción de rayos-X en forma de polvo.

Patrón de difracción de rayos-X

Nº. de pico	2θ	Valor-d (angstroms)	Intensidad relativa (I/I ₀)
1	11,300	7,8240	100
2	22,760	3,9038	50
3	34,340	2,6093	16
4	38,420	2,3411	8
5	45,160	2,0061	6
6	60,360	1,5322	13
7	61,620	1,5039	14

5 Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1 y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 13

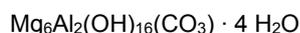
10 Se prepararon una disolución acuosa mixta {disolución A} de cloruro de magnesio de una concentración de 0,2 mol/l, nitrato de cinc de una concentración de 0,6 mol/l y sulfato de aluminio de una concentración de 0,2 mol/l, una disolución acuosa {disolución B} de carbonato de sodio de una concentración de 0,24 mol/l y una disolución acuosa {disolución C} de hidróxido de sodio de una concentración de 3,4 N. A continuación, usando una bomba de medición, se introdujeron las disolución A y la disolución B con el mismo caudal en el interior de un recipiente de reacción en el que se había introducido agua desionizada y se ajustó el valor de pH de la disolución de reacción con la disolución C de forma que se mantuviera en el intervalo de 9,0 a 9,5 para formar un precipitado. La temperatura de reacción fue de 35 °C y el tiempo de residencia de la disolución de reacción en el interior del recipiente de reacción fue de 30 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó, se secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó y se tamizó para obtener el compuesto de hidrotalcita de la siguiente composición.

20 Composición: $Mg_{0,167}Zn_{0,5}Al_{0,333}(OH)_2(CO_3)_{0,167} \cdot 0,5 H_2O$.

25 Los resultados analíticos de Zn y Na en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas y los resultados ensayados de la capacidad antiácido se muestran en la Tabla 1 y los resultados del ensayo de Rossett-Rice se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo Comparativo 1

30 Se usó como antiácido gástrico hidrotalcita en forma de partículas (nombre comercial: ALCAMAC) fabricada por Koywa Chemical Industry Co. El ALCAMAC fue una hidrotalcita en forma de partículas representada por medio de la fórmula química:



35 Tabla 1

Ejemplo	Zn (% en peso)	Na (ppm)
1	0,15	10
2	0,74	8
3	0,13	9
4	0,74	11
5	0,13	10
6	0,74	7
7	0,86	9
8	0,60	6
9	0,25	3
10	0,33	8
11	0,50	5
12	1,15	9
13	33	9
Ej. Comp. 1	-	100

Tabla 2: Ensayo de Rossett-Rice

Ejemplo	Tiempo hasta que el pH se hace igual a 3,0 (min.)	pH max.	Tiempo en el que el pH se ajusta para que sea de 3 a 5 (min.)	Tiempo de rebote del ácido (tiempo en el que el pH no es menor que 5)
1	0,10	4,36	49,9	0
3	0,10	4,34	50,0	0
4	0,10	4,40	49,5	0
6	0,10	4,38	50,1	0
8	0,10	4,34	49,8	0
11	0,10	4,36	50,0	0
12	0,10	4,36	49,9	0
13	0,10	4,30	41,0	0
Ej. Comp. 1	0,10	4,38	50,0	0

Ejemplo 14

5 Se sometieron ratas macho (SPF) a un ensayo de daño sobre la membrana mucosa del estómago inducido por etanol usando la hidrotalcita de material compuesto en forma de partículas obtenida en el Ejemplo 12. A modo de comparación, también se usó la hidrotalcita en forma de partículas del Ejemplo Comparativo 1 (nombre comercial, "ALCAMA", fabricada por Kyowa Chemical Industry Co.).

10 (i) Método de ensayo

Grupos de ensayo

15	Objetos (medios) a someter a ensayo	6 ratas
	Hidrotalcita compuesta en forma de partículas, 100 mg/Kg	6 ratas
	Hidrotalcita en forma de partículas (ALCAMAC), 100 mg/Kg	6 ratas

20 (ii) Método de administración

20	Conducto de administración	Oral
	Cantidad de administración	5 ml/Kg
	Medio de administración	Cilindro de inyección desechable y sonda para administración oral
25	Período de administración	Administrado 60 minutos antes de preparar el modelo de daño sobre la membrana mucosa estomacal.

30 Tras someter a privación de alimento durante aproximadamente 24 horas, se administró etanol (99,5 %) por vía oral en una cantidad de 1 ml/rata. Trascorrida una hora desde la administración de etanol, se tomó sangre hasta la muerte bajo anestesia con pentobarbital de sodio (40 mg/Kg, i.p.) y se retiró el estómago. Se inyectaron 10 ml de una disolución de formalina 1 % en el estómago retirado, y se sumergió el estómago en la misma disolución durante un tiempo no inferior a 10 minutos. Se cortó el estómago para abrirlo a lo largo de su curvatura mayor y se midió la longitud del daño presente por medio de un microscopio estereoscópico. La longitud total por cada rata fue referida como el factor de daño. La Tabla 3 muestra los resultados. Los resultados prueban que la hidrotalcita de material compuesto en forma de partículas de la presente invención funciona de manera eficaz.

35 Ejemplo 15

40 Tras someter a privación de alimento y mantener en ausencia de agua durante aproximadamente 24 horas, se llevó a cabo el ensayo de daño sobre membrana mucosa estomacal por medio del mismo método que en el Ejemplo 14, pero con administración hipodérmica de indometacina en una cantidad de 30 mg/Kg. La Tabla 4 muestra los resultados. Los resultados demuestran que la hidrotalcita de material compuesto en forma de partículas de la presente invención funciona de forma eficaz.

45 Ejemplo 16

50 Tras someter a privación de alimento durante aproximadamente 24 horas, se llevó a cabo el ensayo de daño sobre membrana mucosa estomacal por medio del mismo método que en el Ejemplo 14, pero con administración oral de aspirina dos veces cada una en una cantidad de 125 mg/Kg manteniendo un intervalo de 2 horas. La Tabla 4 muestra los resultados. Los resultados demuestran que la hidrotalcita de material compuesto en forma de partículas de la presente invención funciona de forma eficaz. Cuando se administró la hidrotalcita de material compuesto de la presente invención, se produjo una disminución importante del coeficiente de daño (mm), en comparación con los del Ejemplo de Referencia (sin administración) y con los Ejemplos Comparativos (se administró ALCAMAC).

Tabla 3

Fármaco	Cantidad de administración (mg/Kg p.o.)	Número de ratas	Coefficiente de daño (lesiones) (mm)	Tasa de inhibición (%)
Ejemplo Ref. a)	-	6	116,3 ± 20,1	-
Ej. 14 (comp. hidrotalcita)	100	6	58,4 ± 13,1	50
Ej. Comp. 2 (ALCAMAC)	100	6	95,2 ± 14,0	18
a) MC 5 % (MC = metilcelulosa), 5 ml/Kg				

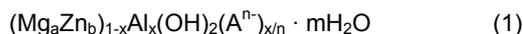
5

Tabla 4

Fármaco	Cantidad de administración (mg/Kg p.o.)	Número de ratas	Coefficiente de daño (lesiones) (mm)	Tasa de inhibición (%)
Ejemplo Ref. a)	-	6	13,4 ± 3,2	-
Ej. 15 (comp. hidrotalcita)	100	6	8,5 ± 3,4	37
Ej. Comp. 2 (ALCAMAC)	100	6	12,44 ± 3,1	7
a) MC 5 % (MC = metilcelulosa), 5 ml/Kg				

REIVINDICACIONES

1. Una hidrotalcita de material compuesto en forma de partículas representada por medio de la fórmula siguiente (1):



en la que A^{n-} es CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- , n es 1 ó 2 y
x, a, b y m son valores que satisfacen las siguientes condiciones,

$$0,18 \leq x \leq 0,4, \quad 0,5 \leq a < 1,0 < b \leq 0,5, \quad 0 \leq m < 1.$$

para su uso en la protección de la pared interna del estómago.

2. La hidrotalcita de acuerdo con la reivindicación 1, que es para su uso como se define en la reivindicación 1, en la que A^{n-} es CO_3^{2-} ó SO_4^{2-} .

3. La hidrotalcita de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que es para su uso como se define en la reivindicación 1, en la que x satisface $0,2 \leq x \leq 0,35$.

4. La hidrotalcita de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 que es para su uso como se define en la reivindicación 1, en la que b satisface $0,0005 \leq b \leq 0,2$.

5. La hidrotalcita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es para su uso como se define en la reivindicación 1, en la que a satisface $0,6 \leq a \leq 0,9$.

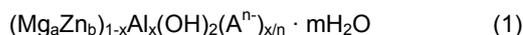
6. La hidrotalcita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es para su uso como se define en la reivindicación 1, que es para su uso también como antiácido gástrico.

7. La hidrotalcita para su uso en un método de tratamiento para el cuerpo de un humano o animal, en el que la hidrotalcita es de fórmula (1) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. La hidrotalcita que se define en la reivindicación 7, para su uso como antiácido gástrico.

9. La hidrotalcita de acuerdo con la reivindicación 8, que se encuentra en forma de comprimido.

10. El uso de una hidrotalcita de material compuesto en forma de partículas representada por medio de la fórmula (1)



en la que A^{n-} es CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- , n es 1 ó 2 y
x, a, b y m son valores que satisfacen las siguientes condiciones,

$$0,18 \leq x \leq 0,4, \quad 0,5 \leq a < 1,0 < b \leq 0,5, \quad 0 \leq m < 1.$$

en la fabricación de un medicamento para su uso para proteger la pared interna del estómago.