

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 388**

51 Int. Cl.:

A61K 33/26 (2006.01)

C01G 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2008** **E 08806618 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015** **EP 2209479**

54 Título: **Compuestos metálicos mixtos para el tratamiento de hiperfosfatemia**

30 Prioridad:

16.10.2007 GB 0720220

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2015

73 Titular/es:

**OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS, LIMITED
(100.0%)
10 Market Street, No. 721, Camara Bay
1-9006 Grand Cayman, KY**

72 Inventor/es:

**NEWTON, MAURICE SYDNEY;
TOFT, ALEXIS JOHN y
RHODES, NIGEL PETER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 545 388 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

Compuestos metálicos mixtos para el tratamiento de hiperfosfatemia

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos metálicos mixtos que tienen actividad farmacéutica, especialmente como aglutinantes de fosfato. También se extiende a métodos de fabricación de aquellos compuestos, además de a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Se refiere además a su uso farmacéutico.

10

Antecedentes de la invención

Históricamente, los aglutinantes de fosfato incluían sales de aluminio. Sin embargo, se encontró que el uso de sales de aluminio producía complicaciones tóxicas debido a la acumulación de aluminio, por ejemplo, reducción en la producción de hemoglobina, alteración en la reparación y producción natural de hueso y posible alteración de la función neurológica/cognitiva. Se propusieron otros compuestos de aluminio tales como hidróxido de óxido de aluminio microcristalino (bohemia) y ciertas hidrotalcitas para este uso, tal como se desvela en Ookubo et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (noviembre de 1992), 81 (11), 1139-1140. Sin embargo, estos tienen los mismos inconvenientes.

15

20

El carbonato cálcico o el acetato de calcio ahora se usan normalmente como aglutinantes de fosfato. Sin embargo, éstos tienen el inconveniente de que tienden a promover hipercalcemia mediante la absorción de altas cantidades de calcio ingerido y se asocian a calcificación cardiovascular acelerada que puede producir graves efectos secundarios. Por consiguiente, se requiere una frecuente monitorización de los niveles de calcio en suero durante la terapia con aglutinantes de fosfato basados en calcio. La iniciativa para la calidad de los resultados de la insuficiencia renal de la Fundación Nacional del Riñón sugiere limitar el uso de sales basadas en calcio (Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, Guide 5, pg 1 pt 5.5). Por tanto, esfuerzos recientes se han centrado en el desarrollo de aglutinantes de fosfato libres de calcio. Más recientemente, se han usado carbonato de lantano y HCl de sevelámero como aglutinantes de fosfato libres de calcio. El clorhidrato de sevelámero es un clorhidrato de polialilamina reticulado con hidrogel no absorbido que absorbe agua, pero debido a su estructura también se une a ciertas vitaminas liposolubles y ácidos biliares y, por tanto, se informó en V. Autissier et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 96, No 10, October 2007, que requerían grandes dosis para ser eficaz debido a que tiene una mayor tendencia a que el fosfato unido sea desplazado por estos aniones competidores. Una alta carga de píldoras y/o comprimidos grandes frecuentemente está asociada al mal cumplimiento del paciente y este tipo de producto también se considera relativamente caro con respecto a sus equivalentes de calcio. El sevelámero también se ha asociado a efectos adversos gastrointestinales (GI). A.J. Hutchison et al., Drugs 2003; 63 (6), 577-596.

25

30

35

El carbonato de lantano es un nuevo aglutinante de fosfato que se ha mostrado que es tan eficaz como el carbonato cálcico con menor incidencia de hipercalcemia. La administración a largo plazo de lantano, un elemento de las tierras raras, continúa planteando cuestiones de seguridad con respecto a la posible acumulación de un metal de las tierras raras en el tejido del cuerpo que puede potenciarse en insuficiencia renal - Tilman B Druke, Seminars in Dialysis, Volume 20, Issue 4 page 329-332 July/August 2007.

40

45

Muchas preparaciones inorgánicas conocidas para el tratamiento de hiperfosfatemia son aglutinantes de fosfato eficaces solo durante un intervalo de pH limitado. Además, aglutinantes particularmente alcalinos podrían tamponar el pH del estómago hasta un alto nivel al que no tendrían capacidad de unión de fosfato.

50

Para vencer los inconvenientes asociados al aluminio y también los problemas de eficacia durante un intervalo de pH limitado, el documento WO-A-99/15189 desvela el uso de compuestos metálicos mixtos que están libres de aluminio y que tienen una capacidad de unión de fosfato de al menos el 30 % en peso del peso total del fosfato presente, durante un intervalo de pH de 2-8.

55

Normalmente, tales compuestos metálicos mixtos pueden contener hierro (III) y al menos uno de magnesio, calcio, lantano y cerio. Preferentemente, también contienen al menos uno de aniones hidroxilo y carbonato y opcionalmente adicionalmente al menos uno de sulfato, nitrato, cloruro y óxido. Sin embargo, los compuestos metálicos mixtos del documento WO-A-99/15189 pueden liberar algo de su contenido de magnesio en forma soluble aumentando los niveles de magnesio en suero (hipermagnesemia).

60

65

El documento PCT/GB2006/000452 desvela que la liberación de metal divalente, por ejemplo magnesio, asociada al uso farmacéutico de compuestos del documento WO-A-99/15189 puede reducirse significativamente por el tratamiento térmico de un compuesto metálico mixto adecuado, por ejemplo, un hidróxido de doble capa o un compuesto que tiene una estructura de hidrotalcita. Sin embargo, el metal divalente, aunque está en una forma más resistente al ácido que la estructura de hidrotalcita sin tratar, todavía comprende cantidades suficientes de la forma de metal divalente para que éstas sean posiblemente liberadas bajo condiciones ácidas extremas tales como aquellas normalmente encontradas en un estómago vacío.

Seida et al. (Water Research 36 2002 1306-1312) desvelan que la unión de fosfato por hidróxidos de doble capa que contienen hierro aumenta a un valor de pH mantenido a pH 6,86 debido a una combinación de intercambio aniónico, además de precipitación o coagulación de la unión del ión metálico divalente liberado con fosfato. Este compuesto se separó de la disolución de fosfato con el fin de determinar la concentración de fosfato residual en la disolución. El compuesto aislado no se secó o molió y no estuvo previsto para su uso como un nuevo aglutinante de fosfato. Además, el compuesto ya estaba parcialmente unido a fosfato, reduciéndose así los sitios restantes disponibles para la unión de fosfato adicional. Además, la enseñanza de Seida et al. sugiere que la presencia de magnesio en los compuestos metálicos mixtos desempeña una parte importante en producir precipitación suficiente y aumentar la unión de fosfato.

J. Das et al. enseñan que los hidróxidos de doble capa se disuelven cada vez más a valores de pH inferiores a 6 con una disminución adicional en la unión de fosfato. Ookubo et al. (Langmuir 1993, 9, 1418-1422) enseñan que los hidróxidos de doble capa (denominados hidrotalcitas) son solubles en medios ácidos fuertes y solo deben usarse como fármacos cuando la hidrotalcita se proteja por un recubrimiento entérico resistente a los ácidos. Sin embargo, los fármacos con recubrimiento entérico serían resistentes a los ácidos, además de ser resistentes a la unión de fosfato. Además, Ookubo y Shin et al., Wat. Sci. Tech. 1996, Vol 34, No1-2, page 161-168, enseñan que los materiales de tipo carbonato de hidrotalcita no son fácilmente sustituidos por otros aniones y que las hidrotalcitas que comprenden cloro deben usarse para la unión del fosfato.

J. Das et al., Applied Clay Science 32 2006 252-260, desvelan compuestos de hidróxido de capas mixtas de magnesio y aluminio con un intervalo de metal divalente:trivalente de 2:1 a 4:1, en los que la unión de fosfato disminuye con relación creciente de metal divalente:trivalente. Se cree que la mayor cantidad del metal trivalente aumenta la unión de fosfato debido a que crea una mayor carga neta positiva sobre la capa de hidróxido en comparación con muestras con menos del metal trivalente. Sin embargo, los ejemplos descritos en Das et al. enseñan relaciones molares de metal divalente:trivalente no inferiores a 2:1. Además, Rives et al., Layered Double Hydroxides Present and Future, enseñan que el límite inferior preferido es 2:1 y no superando una relación inferior a 1:1. Los compuestos metálicos mixtos agotados en Mg de relaciones divalente:trivalente inferiores a 2:1 se prepararon en el laboratorio de los presentes inventores tanto mediante modificación de los métodos de co-precipitación como de precipitación descritos en el documento WO-A-99/15189 controlando el pH a un pH inferior (es decir, valor de pH de 5) durante la etapa de reacción, que es a diferencia de la enseñanza del documento WO-A-99/15189 que describe un intervalo de pH óptimo de 10-10,5. Alternativamente, los compuestos metálicos mixtos del documento WO-A-99/15189 se trataron después de la etapa de reacción de precipitación (es decir, post-síntesis), con un agente de agotamiento. Se prefiere el tratamiento de compuestos metálicos mixtos del documento WO-A-99/15189 que contienen anión carbonato con ácido clorhídrico debido a que se encontró que produjeron tanto compuestos con buena unión de fosfato, pero con menor liberación del catión divalente y/o mostraron una disminución de la presencia de una mezcla de compuestos metálicos individuales de $M^{II}(OH)_2$, $M^{II}(OH)_3$, reactivos sin reaccionar u otras fases cristalinas no de hidrotalcita. Además, también se encontró que las mezclas preparadas mezclando simplemente dos sales metálicas individuales diferentes a relación equivalente con respecto al compuesto agotado en Mg tenían menor unión de fosfato o más liberación del catión divalente (Tabla 2).

Aglutinantes de fosfato basados en tipos de metales individuales tales como hidróxido de óxido de hierro $FeOOH$ se desvelan en los documentos US6174442 y EP1932808 o el carbonato de La desvelado en el documento US2008/0187602, pero requieren la presencia de estabilizadores de hidrato de carbono para prevenir el envejecimiento y la transformación con el tiempo en óxidos de hierro o hidroxicarbonatos de La durante la fabricación y normalmente tienen una menor capacidad de unión de fosfato.

Así, hay una necesidad urgente y generalizada de un aglutinante de fosfato más eficaz que no libere iones trivalentes o divalentes en la corriente sanguínea, no requiera recubrimiento entérico y que sea eficaz durante un amplio intervalo de pH de 2-8.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

(a) un compuesto metálico mixto según la fórmula (I)



en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente; y
 $0,98 > a \geq 0,7$;

el compuesto contiene al menos un anión n-valente A^{n-} tal que el compuesto es de carga neutra y el compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto metálico mixto después del secado; y

(b) un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Se entenderá que

$$a = \frac{\text{número de moles de } M^{III}}{\text{(número de moles de } M^{II} + \text{número de moles de } M^{III})};$$

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto metálico mixto para su uso como un medicamento en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (I)

5



en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente; y

10

$0,98 > a \geq 0,7$;

el compuesto contiene al menos un anión n-valente A^{n-} tal que el compuesto es de carga neutra y el compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto metálico mixto después del secado.

15

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una cualquiera de hiperfosfatemia, insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia no tratada aguda, enfermedad renal crónica y sobremedicación de sales de fosfato, en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (I)

20



en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente; y

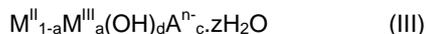
25

$0,98 > a \geq 0,7$;

el compuesto contiene al menos un anión n-valente A^{n-} tal que el compuesto es de carga neutra y el compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto metálico mixto después del secado.

30

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto metálico mixto de fórmula (III)



en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y

35

A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;

$0,98 > a \geq 0,7$;

40

el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - d - cn = 0$; y

$\sum cn < 0,9a$;

$0 \leq d \leq 2$;

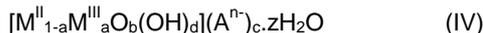
$0 < z \leq 5$

45

y el compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto metálico mixto después del secado.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto metálico mixto obtenido por u obtenible por tratamiento con un ácido, un agente quelante o una mezcla de los mismos de un compuesto

50



en la que M^{II} es al menos un metal divalente seleccionado de Mg (II), Zn (II), Fe (II), Cu (II), Ca (II), La (II), Ce (II) y Ni (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y

55

A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;

$0 < a \leq 0,4$;

$0 \leq b \leq 2$.

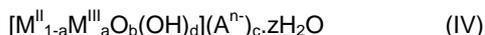
60

el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y

$0 \leq d \leq 2$

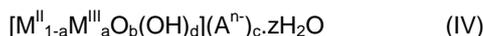
$0 < z \leq 5$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto metálico mixto agotado en magnesio de fórmula (IV)



en la que $0,98 > a \geq 0,7$;
comprendiendo el proceso las etapas de:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV)



en la que $0 < a \leq 0,4$;
con un ácido, un agente quelante o una mezcla de los mismos; y

b) opcionalmente someter el compuesto resultante a tratamiento térmico en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y
 A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;
 $0 \leq b \leq 2$;
el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y
 $0 \leq d \leq 2$;
 $0 < z \leq 5$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

(a) un compuesto de la presente invención, y
(b) un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de la presente invención u obtenido/obtenible según la presente invención en la fabricación de un medicamento para unir fosfato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención u obtenido/obtenible según la presente invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de uno cualquiera de hiperfosfatemia, enfermedad metabólica de los huesos, síndrome metabólico, insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia no tratada aguda, enfermedad renal crónica (ERC), cambio clínicamente significativo en la mineralización ósea (osteomalacia, enfermedad ósea adinámica, osteítis fibrosa), calcificación de tejido blando, enfermedad cardiovascular asociada a altos fosfatos, hiperparatiroidismo secundario, sobremedicación de sales de fosfato y otras afecciones que requieren control de la absorción de fosfato.

Además, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de compuestos agotados que comprenden hidróxido de óxido de metal que tienen una distancia de enlace M-O de aproximadamente 2 Å (angstrom) como se ha determinado por estudios de estructura fina por absorción de rayos X extendida (EXAF). Más específicamente, para el compuesto agotado derivado de un compuesto metálico mixto de Mg y Fe (Ejemplo A), la distancia entre el átomo de hierro absorbedor del centro y su vecino de átomo de oxígeno más próximo es 1,994 Å (1ª distancia de corteza). La distancia entre el átomo de hierro absorbedor del centro y su vecino de hierro más próximo (distancia M-O-M) es 3,045 Å (2ª distancia de corteza). Un intervalo preferido de la distancia de enlace M-O está entre 1,5 - 2,5 Å y un intervalo preferido de la distancia de M-O-M está entre 2 - 4 Å.

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que bajo condiciones controladas es posible eliminar el metal más soluble de los compuestos metálicos mixtos, tal como la estructura de hidróxido en capas o un compuesto metálico mixto tratado con calor mientras que se mantienen compuestos metálicos mixtos con relaciones molares de divalente:trivalente inferiores a 1 con un distintivo de XRD de hidrotalcita típico, creando así compuestos metálicos mixtos agotados en metal con unión de fosfato mejorada o mantenida y una menor liberación de iones metálicos divalentes o trivalentes (tales como magnesio) durante la reacción de unión de fosfato. Además, o alternativamente, el compuesto metálico mixto agotado en metal puede tratarse con calor para aumentar la unión de fosfato y reducir la liberación de metal (por ejemplo, magnesio) adicional. El compuesto metálico mixto agotado en metal tiene características de unión de fosfato superiores a los compuestos metálicos mixtos de los documentos WO-A-99/15189 y PCT/GB2006/000452. El compuesto metálico mixto agotado en metal puede estar agotado en magnesio. El compuesto metálico mixto agotado en magnesio comprende un menor contenido del ión magnesio divalente más soluble y más del hierro trivalente menos soluble, produciendo relaciones de intervalo de Mg

divalente: Fe trivalente significativamente inferiores a aquellas previamente informadas para compuestos metálicos mixtos sólidos usados para la unión de fosfato.

Los presentes inventores han encontrado que usando el anión carbonato en lugar del sulfato en el material de partida, la acidificación del compuesto metálico mixto produce un compuesto más limpio, es decir, con menores cantidades de sales de sulfato que quedan en el producto agotado; esto es debido a que la acidificación del anión carbonato solo conduce a la formación de agua y dióxido de carbono.

Por compuesto metálico mixto se indica que la estructura atómica del compuesto incluye los cationes de al menos dos metales diferentes uniformemente distribuidos en toda su estructura. El término compuesto metálico mixto no incluye mezclas de cristales de dos sales, en las que cada tipo de cristal solo incluye un catión metálico. Los compuestos metálicos mixtos normalmente son el resultado de coprecipitación en disolución de diferentes compuestos metálicos individuales, a diferencia de una simple mezcla física sólida de 2 sales metálicas individuales diferentes. Compuestos metálicos mixtos como se usa en el presente documento incluyen compuestos del mismo tipo de metal, pero con el metal en dos estados de valencia diferentes, por ejemplo, Fe (II) y Fe (III), además de compuestos que contienen más de 2 tipos de metal diferentes en un compuesto.

El compuesto metálico mixto también puede comprender material amorfo (no cristalino). Por el término amorfo se indica tanto fases cristalinas que tienen tamaños de la unidad cristalina por debajo de los límites de detección de las técnicas de difracción de rayos X, como fases cristalinas que tienen algún grado de ordenamiento, pero que no presentan un patrón de difracción cristalina y/o materiales amorfos verdaderos que presentan orden de intervalo corto, pero no orden de intervalo largo.

Las sustancias de la invención pueden contener al menos un compuesto de fórmula (I) o (IV). El proceso de preparación (tal como) agotamiento del compuesto puede también producir otros materiales que están presentes, además de compuestos de fórmula (I) o (IV), por ejemplo, también pueden formarse compuestos metálicos individuales (a diferencia de mixtos) durante el proceso.

El proceso para preparar compuestos de fórmula (I) o (IV) puede producir cambios en la estructura del compuesto que es el material de partida. Por tanto, la fórmula (I) o (IV) describe solo la composición elemental de compuestos de fórmula (I) o (IV) y no proporcionan una definición de estructura

El compuesto de la presente invención o para su uso en la presente invención se forma preferentemente sin envejecimiento o tratamiento hidrotérmico para evitar que los cristales del compuesto crezcan en tamaño y mantengan un alto área superficial sobre la cual puede tener lugar la unión de fosfato. El compuesto de fórmula I también se mantiene preferentemente en una forma de fino tamaño de partícula durante la ruta post-síntesis para mantener la buena unión de fosfato. Preferentemente, el 90 % del compuesto de fórmula I basado en el volumen (d90) tiene un tamaño de partícula inferior a 200 micrómetros, más preferentemente el 90 % del compuesto de fórmula I basado en el volumen (d90) tiene un tamaño de partícula inferior a 100 micrómetros, lo más preferentemente el 90 % del compuesto de fórmula I basado en el volumen (d90) tiene un tamaño de partícula de inferior 50 micrómetros.

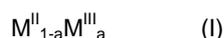
El compuesto de la presente invención también puede prepararse en forma de granulados. Cuando está comprendido en la forma de granulado se prefiere que el 90 % del compuesto de fórmula I basado en el volumen (d90) tenga un tamaño de partícula inferior a 1000 micrómetros, más preferentemente el 90 % del compuesto de fórmula I basado en el volumen (d90) tenga un tamaño de partícula inferior a 750 micrómetros, lo más preferentemente el 90 % del compuesto de fórmula I basado en el volumen (d90) tenga un tamaño de partícula inferior a 500 micrómetros, incluso más preferido el 90 % del compuesto de fórmula I basado en el volumen (d90) tenga un tamaño de partícula inferior a 250 micrómetros.

Como se usa en el presente documento, el término "hidróxido de doble capa" (LDH) se usa para designar hidróxidos laminares sintéticos o naturales con dos tipos de cationes metálicos en las capas principales y dominios entre capas que contienen especies aniónicas. Esta amplia familia de compuestos también se denomina algunas veces arcillas aniónicas, por comparación con las arcillas catiónicas más usuales cuyos dominios entre láminas contienen especies catiónicas. También se ha informado de los LDH como compuestos similares a hidrotalcita por referencia a uno de los politipos del mineral basado en [Mg-Al] correspondiente. (Véase "Layered Double Hydroxides: Present and Future", ed, V Rives, 2001 pub. Nova Science).

Para facilitar la referencia, estos aspectos y aspectos adicionales de la presente invención se tratan ahora bajo los encabezamientos de sección apropiados. Sin embargo, las enseñanzas bajo cada sección no se limitan necesariamente a cada sección particular.

Aspectos preferidos

Como se trata en el presente documento, el compuesto metálico mixto para su uso en la invención (tal como en la composición de la presente invención) puede ser de fórmula (I)



en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente;

$0,98 > a \geq 0,7$; y

el compuesto contiene al menos un anión n-valente A^{n-} tal que el compuesto es de carga neutra y el compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto metálico mixto después del secado.

10 Preferentemente el compuesto metálico mixto es de fórmula (IV)



en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y

A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;

$0,98 > a \geq 0,7$;

$0 \leq b \leq 2$;

el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y

$0 \leq d \leq 2$;

$0 < z \leq 5$.

M^{II}/M^{III}

25 M^{II} es Mg (II).

El al menos un metal trivalente (M^{III}) puede seleccionarse de cualquier metal adecuado. M^{III} está seleccionado preferentemente de Al (III), Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III). M^{III} está seleccionado preferentemente de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III). De estos, el Fe (III) se prefiere especialmente, particularmente en el caso cuando M^{II} es Mg. M^{II} y M^{III} pueden ser metales diferentes o pueden ser el mismo metal, pero en estados de valencia diferentes. Por ejemplo, M^{II} puede ser Fe (II) y M^{III} Fe (III). Sin embargo, es altamente preferido que M^{II} y M^{III} sean metales diferentes. M (II) también puede ser Al (III) para los tratamientos en los que la acumulación de aluminio y complicaciones tóxicas no sean un problema. Preferentemente, cualquier sustancia de la invención está sustancialmente o totalmente libre de aluminio.

El Fe (III) se prefiere especialmente ya que los resultados demuestran que este metal no se disuelve simultáneamente con el Mg (II) durante el proceso de agotamiento, permitiendo así la formación de un compuesto agotado en Mg. A diferencia, los compuestos metálicos mixtos preparados a partir de Mg Al fueron más difíciles de agotar, debido a un perfil de disolución más similar del metal de Mg y Al, produciendo compuestos de relaciones más equimolares.

A^{n-}

45 Los aniones A^{n-} pueden seleccionarse de forma que se cumpla el requisito de que el compuesto sea de carga neutra. A^{n-} comprende preferentemente al menos un anión seleccionado de carbonato, hidrogenocarbonato, sulfato, nitrato, haluro e hidróxido. De estos, se prefiere especialmente carbonato.

Se prefiere que el anión n-valente A^{n-} sea un anión intercambiable, facilitando así el intercambio del fosfato por el anión valente A^{n-} en el compuesto metálico mixto sólido.

En un aspecto altamente preferido, el compuesto metálico mixto para su uso en la invención (tal como en la composición de la presente invención) puede ser un compuesto de fórmula (IV)



en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y

A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;

$0,98 > a \geq 0,7$;

$0 \leq b \leq 2$;

el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y

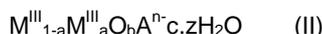
$0 \leq d \leq 2$

$0 < z \leq 5$.

d

Como se ha tratado en el presente documento, $0 \leq d \leq 2$.

5 En un aspecto, d puede ser 0. Así se proporciona un compuesto de fórmula (II):



10 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y
 A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 $0 \leq b \leq 2$;
 15 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la
 fórmula $2 + a - 2b - cn = 0$ y $\sum cn < 0,9a$ y
 $0 < z \leq 5$.

Cuando d es 0, preferentemente $\sum cn < 0,9a$.

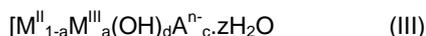
20 En otro aspecto, d es distinto de cero. Así, se prevé $0 < d \leq 2$.

En un aspecto, $0 < d \leq 2$. Preferentemente, d es 1,5 o menos, incluso más preferentemente d es 1 o menos. La presente invención proporciona

25 $0 < d \leq 1$
 $0 \leq d \leq 1$

b

30 En un aspecto, b puede ser 0. Así se proporciona un compuesto de fórmula (III)



35 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y
 A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la
 fórmula $2 + a - d - cn = 0$; $\sum cn < 0,9a$ y
 40 $0 \leq d \leq 2$.
 $0 < z \leq 5$.

En otro aspecto, b es distinto de cero. Así, se prevé $0 < b \leq 2$.

45 Preferentemente, b es 1,5 o menos, 1,2 o menos o preferentemente 1 o menos. La presente invención proporciona

$0 < b \leq 1,5$
 $0 \leq b \leq 1,5$
 $0 < b \leq 1,2$
 50 $0 \leq b \leq 1,2$
 $0 < b \leq 1$
 $0 \leq b \leq 1$

c

55 Si b no es 0; preferentemente c es 0,5 o preferentemente 0,15 o menos. La presente invención proporciona

$0 < c \leq 0,5$
 $0 < c \leq 0,15$
 60 $0 \leq c \leq 0,15$
 $0,01 < b \leq 0,15$
 $0,01 \leq b \leq 0,15$

z

65

Preferentemente, z es 5 o menos, preferentemente z es 2 o menos, 1,8 o menos o preferentemente 1,5 o menos. La presente invención proporciona

$$\begin{array}{l} 5 \quad 0 < z \leq 5 \\ \quad 0 < z \leq 2 \\ \quad 0 \leq z \leq 2 \\ \quad 0 < z \leq 1,8 \\ \quad 0 \leq z \leq 1,8 \\ 10 \quad 0 < z \leq 1,5 \\ \quad 0 \leq z \leq 1,5 \end{array}$$

a

15 Como entenderá a partir de la descripción de la invención proporcionada en el presente documento, a es

$$0,98 > a \geq 0,7$$

Preferentemente, a es

$$\begin{array}{l} 20 \quad 0,95 > a \geq 0,7 \\ \quad 0,90 > a \geq 0,7 \\ \quad 0,85 > a \geq 0,7 \\ \quad 0,80 > a \geq 0,7 \end{array}$$

25 El aumento del valor de "a" por encima de 0,98 produce una reducción más significativa en la unión de fosfato de hasta el 75 %. Sin desear quedar ligado a teoría, se cree que la disminución de la unión de fosfato para valores de "a" por encima de 0,98 resulta de la eliminación completa del metal divalente (magnesio); además, el rendimiento (la cantidad de aglutinante de fosfato aislado después de la reacción de agotamiento) se reduce significativamente debido a la pérdida de hierro. Esto hace que el compuesto sea estructuralmente inestable y así menos eficaz como

30 aglutinante de fosfato. Mientras que si el valor de "a" es $0,98 > a \geq 0,7$, la unión de fosfato puede reducirse solo aprox. el 10 %. Si el valor de "a" es inferior a 0,7, la unión de fosfato es tanto mayor como se mantiene. Si el valor de "a" está por encima de 0,8, las posibilidades de liberación de metal divalente (magnesio) son todavía superiores al 50 % de la cantidad disponible total de metal divalente presente en aglutinante de fosfato sin agotar, proporcionando así la posible liberación no deseable de metal. Por consiguiente, un intervalo preferido está entre $0,80 > a \geq 0,7$ ya que éste proporciona el mejor compromiso entre la buena unión de fosfato y menores cantidades de metal divalente disponibles para la disolución. Coincidentemente, éste también entra dentro de la región de pH de 4-6, por lo que se observa el mayor tamponamiento de pH del material sin agotar y en el que se observa una transformación de la presencia de una estructura cristalina (hidrotalcita) con respecto a no cristalina (Tabla 3). Normalmente, el rendimiento de la reacción de agotamiento no es inferior al 50 % si $a \geq 0,7$ (Tabla 5).

40 Además, los compuestos agotados de valores de "a" por encima de 0,95 son más difíciles de fabricar consistentemente y la unión de fosfato se reduce y se aproxima a la de una muestra de FeOOH (valor de "a" es 1). Como se ha tratado anteriormente en este documento, los compuestos de FeOOH puros son menos estables y requieren la presencia de un agente estabilizante, por ejemplo, hidrato de carbono.

45 Para valores de "a" obtenibles de los compuestos aislados de una disolución mantenida a valores de pH de 8, 9 o superiores, la unión de fosfato se produce principalmente solo mediante intercambio iónico del anión fosfato en disolución con el anión presente en el hidróxido de doble capa sólido o compuesto metálico mixto. La máxima capacidad de unión de fosfato de la estructura de hidróxidos de doble capa o los compuestos metálicos mixtos con valores de "a" por debajo de 0,4 está entonces limitada por la cantidad de anión intercambiable y su carga asociada dentro del material de partida, además, el tamaño disponible del espacio entre las capas del compuesto metálico mixto también está limitando el intercambio de fosfato a valores de "a" inferiores a 0,4. Los valores de "a" por encima de 0,4 son conocidos para aquellos expertos en la materia por conducir a estructuras de hidróxido de doble capa menos estables y, por tanto, estas composiciones no se han considerado previamente como aglutinantes de aniones eficaces tales como fosfato. Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que, a pesar de la pérdida gradual de estructura de hidróxido de doble capa típico o de hidrotalcita, la unión de fosfato aumenta en realidad o normalmente se mantiene a valores de "a" por encima de 0,4 y solo disminuye significativamente cuando "a" está por encima de 0,98. Se cree que la mayor cantidad del metal trivalente mantiene la buena unión de fosfato debido a una mayor carga neta positiva sobre las capas de hidróxido metálico en comparación con muestras con menos del metal trivalente, pero sin las restricciones en la unión de fosfato observadas para aquellos compuestos de valores de "a" por debajo de 0,4. Además, los presentes inventores encontraron que el metal individual del hidróxido de metal trivalente tal como hidróxidos férricos o compuestos de citrato férrico son aglutinantes de fosfato menos eficaces que muestran que se prefiere la presencia de algún metal divalente, pero no a niveles que produzcan relaciones de compuestos metálicos mixtos de aquellos de valores de "a" inferiores a 0,4. Además, mezclas simples preparadas a partir de mezclas de sales de magnesio y hierro no son tan eficaces (Tabla 2).

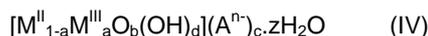
En efecto, debido a la exposición de los aglutinantes de fosfato basados en metal a un agente de agotamiento, antes de uso como medicamento, la liberación de metal solubilizado se reduce significativamente tras el posterior contacto adicional con ácido gástrico en el estómago, mientras que se mantiene sorprendentemente la buena actividad de unión del fosfato en el intestino.

5

Proceso

Como se ha tratado en el presente documento, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto metálico mixto agotado en magnesio de fórmula (IV)

10

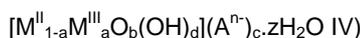


en la que $0,98 > a \geq 0,7$;

comprendiendo el proceso las etapas de:

15

a) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV)



20

en la que $0 < a \leq 0,4$;

con un ácido, un agente quelante o una mezcla de los mismos; y

b) opcionalmente someter el compuesto resultante a tratamiento térmico en la que M^{II} es Mg (II);

25

M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y

A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;

$0 \leq b \leq 2$;

el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y

$0 \leq d \leq 2$;

30

$0 < z \leq 5$.

También se desvelan compuestos metálicos mixtos obtenidos u obtenibles por dicho proceso.

35

En un aspecto de la presente invención, el compuesto obtenido por el tratamiento de un compuesto de fórmula (IV) en la que $0 < a \leq 0,4$ se somete adicionalmente a tratamiento térmico. El término "tratamiento térmico" puede significar calcinación.

40

Adecuadamente, las estructuras se agotan en metal usando un agente de agotamiento seleccionado de HCl, H_2SO_4 , ácido cítrico, EDTA, HNO_3 , ácido acético y sulfato de aluminio $[Al_2(SO_4)_3]$ y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el ácido o agente quelante es ácido clorhídrico.

45

El proceso de agotamiento también puede usarse para otros aglutinantes de fosfato existentes. Preferentemente, esto sería para aglutinantes basados en metal, pero también puede usarse para aglutinantes de fosfato no basados en metal tales como polímeros de tipo sevelámero.

La concentración del agente de agotamiento puede oscilar de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 5 M. Adecuadamente, las estructuras se agotan (tal como en magnesio) usando agente de agotamiento de concentración 0,01 M a 5 M, preferentemente una concentración de 0,1 a 2 M, más preferentemente de 0,5 a 1,5 M.

50

Preferentemente, el proceso proporciona una reducción de la cantidad de metal $M^{II}O$ de al menos el 10 % en peso en comparación con la del compuesto sin tratar de fórmula (IV).

55

El tratamiento con ácido clorhídrico (HCl) se lleva a cabo adecuadamente con HCl de concentración 0,01 M a 5 M, preferentemente una concentración de 0,1 a 2 M, más preferentemente de 0,5 a 1,5 M.

El compuesto de fórmula (IV) en la que $0 < a \leq 0,4$ puede tratarse durante un periodo de 5 minutos o más, más preferentemente 15 minutos o más, más preferentemente 1 hora o más.

60

El compuesto de fórmula (IV) en la que $0 < a \leq 0,4$ puede tratarse preferentemente durante 1 hora o menos, más preferentemente 30 minutos o menos, incluso más preferentemente 15 minutos o menos.

65

El óptimo en el tiempo de tratamiento puede variar dependiendo de las condiciones del tratamiento, por ejemplo, cantidad de material de partida, concentración de ácido, tipo de ácido, pH de tratamiento, etc. El tiempo de tratamiento óptimo será más corto si se usan ácidos más fuertes, mientras que el tiempo de tratamiento óptimo aumentará con concentraciones de ácidos más débiles.

Preferentemente, la concentración del ácido no es demasiado débil (inferior a 0,1M), ya que esto aumentaría el tiempo de producción, además de aumentar el volumen de ácido requerido.

5 El tratamiento como se ha descrito anteriormente produce la reducción del ión metálico divalente del compuesto según la fórmula (IV). Se cree que el tratamiento conduce a la formación de un compuesto según la invención. Esto hace que el valor de a para un compuesto según la fórmula (IV) sea igual o mayor que el valor de a para el compuesto sin tratar correspondiente según la fórmula (IV).

10 El tratamiento de agotamiento es preferentemente no excesivo en términos de concentración de ácido y/o de agente quelante y/o tiempo de exposición, por el cual se indica que el tratamiento no debe exceder el tratamiento durante más de 2 horas, de otro modo puede encontrarse que el rendimiento de la unión de fosfato es inferior a la óptima.

15 El tratamiento con ácido por debajo de $\text{pH} = 3$ (es decir, poner en contacto el compuesto durante un tiempo suficiente con ácido hasta que se alcanza un pH en equilibrio de 3 y a continuación mantener al valor de equilibrio durante tiempo suficiente -normalmente se usó un periodo de tiempo de 30 minutos durante el total de la adición inicial y para mantener el pH constante) produce el aumento del valor de a por encima de 0,98 y reducción significativa en la unión de fosfato. Por tanto, se prefiere que a sea inferior a 0,99, más preferentemente inferior a 0,95, incluso más preferentemente inferior a 0,9, lo más preferentemente inferior a 0,85. El tratamiento excesivo con ácido puede conducir a disolución completa del compuesto con reducción significativa en el rendimiento de la unión de fosfato o rendimiento de la preparación, por tanto se prefiere que las sustancias de la invención no se disuelvan completamente.

25 El tratamiento con ácido a o por debajo de $\text{pH} 5$ produce pérdida completa de la señal de XRD de la hidrotalcita. Sin desear quedar ligado a teoría, se cree que los compuestos agotados en metal divalente obtenidos a pH de 5 o menos son el resultado de la transición de la hidrotalcita cristalina a una fase no cristalina. La fase no cristalina es estructuralmente estable, pero cuando se obtiene a valores de pH de $\text{pH} 3$ o inferior también empezará a liberar los iones metálicos trivalentes. Por consiguiente, hay un intervalo óptimo de pH al que el material se agota. Los compuestos agotados obtenidos a $\text{pH} 5$ normalmente tienen un valor para a no superior a 0,85 y así se prefiere si el compuesto de fórmula (I) tiene un valor para a de 0,85 o menos, preferentemente 0,8 o menos, pero no inferior a 30 0,7. Se prefiere un valor de a no inferior a 0,7 debido a que el compuesto agotado de un valor de a de 0,7 tiene aproximadamente una reducción del 50 % de la liberación del metal divalente en disolución durante la unión de fosfato. Suponiendo capacidad de unión de fosfato equivalente, cabría esperar que una dosis diaria promedio equivalente de compuesto metálico mixto de Mg y Fe agotado en magnesio (es decir, 3 a 4,5 g del Ejemplo A) que contiene 50 % menos de magnesio aumentara el magnesio en suero entre 0,12 y 0,18 mmol/l mientras que cabría 35 esperar un aumento de 0,24 y 0,36 mmol/l para el uso del compuesto equivalente sin agotamiento cuando es tomado por pacientes renales. A diferencia, los sujetos con riñones de funcionamiento normal no observarían un aumento en el magnesio en suero cuando tomaran tanto el compuesto agotado como el compuesto sin agotar de un nivel inicial promedio de 0,95 mmoles/l. Un uso controlado de una cantidad pequeña (es decir, que conduzca a un aumento del magnesio en suero inferior a 0,12 mmoles/l), pero no excesiva (es decir, que conduzca a un aumento del magnesio en suero superior a 0,24 mmol/l), de suplementación de magnesio puede ser de beneficio para sujetos sanos o pacientes renales.

45 Preferentemente, el tratamiento del compuesto de fórmula (IV) produce una sustancia con una capacidad de unión de fosfato al menos 5 % mayor cuando se mide según el método de unión de fosfato estándar (método de prueba 1a) o no más del 25 % de reducción en la capacidad de unión de fosfato cuando se mide según el método de prueba representativo (método de prueba 1b o método 1c o 1d) con respecto al del compuesto de fórmula (IV) del que la sustancia se obtiene u obtenible mediante tratamiento con ácido o agente quelante.

50 Un método adecuado para monitorizar el grado de adición de ácido es por medición continua del pH con un pH -metro (Jenway 3520) usando un electrodo de vidrio combinado (VWR 6621759). El pH -metro se calibró con tampones de $\text{pH} 4, 7$ y 10 antes de cualquier medición. El pH de la disolución se ajustó usando volumen mínimo de la disolución de ácido y/o de agente quelante a temperatura ambiente 20 ± 5 °C. El volumen total añadido para el ajuste del pH nunca superó el 60 % del volumen total.

55 Un método adecuado para monitorizar el agotamiento de metal divalente del compuesto es por medición del contenido de óxido metálico, es decir, cuando el compuesto se agota en magnesio midiendo el contenido de MgO. Esto se mide por XRF (espectrómetro XRF dispersivo de longitud de onda PW2400).

60 Otro método adecuado para monitorizar el agotamiento de metal divalente del compuesto es por medición del magnesio liberado del compuesto durante la unión de fosfato.

Adecuadamente, el compuesto metálico mixto agotado en magnesio después del tratamiento tiene menos del 28 %, preferentemente menos del 25 %, más preferentemente menos del 20 %, pero no tiene menos del 0,5 % en peso de contenido de MgO.

65 Preparación

También se cree que el fosfato se une al compuesto agotado mediante una interacción iónica directa entre uno o dos iones oxígeno negativamente cargados sobre el fosfato con el centro del metal M(III) en el sólido mediante desplazamiento de hidróxido.

Se descubrió que el mayor aumento en la unión de fosfato y/o reducción en la liberación de magnesio se encontró para aquellos compuestos aislados de disolución en la que el pH estaba dentro de la región de tamponamiento de pH del material de partida del que se derivó el material agotado en M(II). Por ejemplo, el compuesto metálico mixto A (Tabla 3) tiene propiedades de tamponamiento del pH entre pH 3 y 8 y lo más significativamente entre 5 y 7. Los compuestos agotados en Mg aislados del compuesto "A" mostraron todos mayor unión de fosfato (método de prueba de la unión de fosfato 1A) cuando se aislaron a pH entre 3 y 8 que aquellos aislados a valores de pH de 3, 8 ó 9. Los compuestos agotados aislados a pH muy bajo (pH 3 o menos) produjeron menor unión de fosfato, menor rendimiento y también disolución más significativa del catión trivalente mientras que los compuestos agotados aislados a altos valores de pH 8 ó 9 no se agotaron suficientemente para mejorar la unión de fosfato por encima de la del material de partida o mostraron más liberación del metal divalente.

El aumento en la eliminación de fosfato por el compuesto agotado en M(II) se correlaciona con el aumento en la capacidad de tamponamiento del pH cuando se mide con el método de prueba 1a estándar del compuesto metálico mixto del que se derivó el compuesto completado agotado en M(II). Por consiguiente, se prefiere la presencia de grupos hidróxido (OH) en el compuesto agotado en M(II) para unir fosfato tal como de fórmula: $M^{II}_{1-a}M^{III}_a(OH)_d$, $[M^{II}_{1-a}M^{III}_a(OH)_d](A^{n-})_c$ o fórmula (I) (III) o (IV) en la que a y d son como se definen en el presente documento.

Como la unión de fosfato también tendrá lugar en la superficie del sólido agotado en M(II), la cantidad de área superficial es un atributo importante en determinar cuánto fosfato puede unir el compuesto agotado en M(II). Preferentemente, un área superficial superior a 10 m²/g, preferentemente superior a 50 m²/g, incluso más preferentemente superior a 100 m²/g, lo más preferentemente superior a 250 m²/g.

Los compuestos de la invención o para su uso en la invención se preparan preferentemente por tratamiento con ácido con ácido clorhídrico de un material de partida adecuado como se ha descrito anteriormente en este documento. Opcionalmente, pueden emplearse otros productos químicos para preparar la sustancia de la invención tal como usando otros ácidos y agentes quelantes. Opcionalmente, pueden usarse otras vías de preparación tales como tratamiento de suspensiones, tortas de filtración húmedas que contienen el compuesto, tortas húmedas, formas molidas, sin moler, del compuesto secado o incluso controlando el pH durante la etapa de reacción. Preferentemente, a un pH inferior a 10, pero no inferior a pH = 3; entre este intervalo se prefiere pH 5. Opcionalmente, la receta para la ruta de co-precipitación puede cambiarse usando una cantidad más pequeña de la sal divalente (es decir, MgSO₄). Opcionalmente pueden usarse otras condiciones, por ejemplo, condiciones de temperatura o presión altas o bajas.

Las sustancias de la invención preparadas por tratamiento de un material de partida adecuado como se ha descrito anteriormente en este documento pueden prepararse proporcionando una primera disolución de un compuesto soluble en agua de metal M^{II} y un compuesto soluble en agua de metal M^{III}, eligiéndose los aniones de manera que no se produzca la precipitación de la primera disolución. También se proporciona una segunda disolución, de un hidróxido soluble en agua (por ejemplo, NaOH) y una sal soluble en agua del anión Aⁿ⁻ (eligiéndose el catión de manera que no precipite con el hidróxido o el anión con el metal del hidróxido). A continuación, las dos disoluciones se mezclan y se forma el material de partida del compuesto metálico mixto por co-precipitación. Comprende material sólido cristalino, normalmente también con la presencia de algo de material amorfo sólido. Preferentemente, al menos algo del material así formado es de un hidróxido de doble capa y/o de una estructura de hidrotalcita, normalmente también con algo de material amorfo y/o poco cristalino, preferentemente después de la co-precipitación, a continuación el material se filtra o se centrifuga, se lava, a continuación se seca calentando.

El material de partida puede prepararse por tratamiento térmico (calcinación) del material de partida. Alternativamente, el material agotado puede tratarse con calor (calcinación), preferentemente a temperaturas iguales a o inferiores a 500 °C para mejorar la unión de fosfato. Se prefieren temperaturas de calcinación de iguales a o inferiores a 500 °C para evitar la formación de compuestos de tipo espinela y optimizar la unión de fosfato.

Se prefiere que el material se lave con el fin de para eliminar las sales solubles en agua que son el subproducto del tratamiento. Si cantidades significativas de estas sales solubles se dejan mezcladas con el sólido aislado, entonces el sólido posterior puede tener posiblemente un efecto adverso sobre su comportamiento de unión de fosfato. El material se lava preferentemente de forma que el nivel restante de sales solubles en agua (que tienen una solubilidad en agua de 1 g/litro o más) sea inferior al 15 %, preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del compuesto metálico mixto sólido después del secado como se describe más adelante. Especialmente debido al proceso de agotamiento (por ejemplo, con tratamiento ácido con HCl) se forman sales solubles en agua de metales divalentes (es decir, MgCl₂) que son el subproducto del tratamiento de agotamiento. Los presentes inventores han encontrado que se requiere un mayor número de ciclos de lavado repetidos para eliminar las sales solubles en agua.

Después del aislamiento del compuesto agotado (con cualquier medio de aislamiento tal como filtración, centrifugación o decantación) y lavado, el secado se lleva a cabo preferentemente a baja temperatura (tal como para proporcionar un producto o temperatura de la estufa de hasta 120 °C), por ejemplo, por secado en estufa, secado por pulverización o secado en lecho fluidizado.

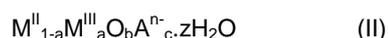
Opcionalmente, el material seco puede clasificarse antes del tratamiento con ácido para eliminar partículas demasiado grandes moliendo y/o tamizando y/o cualquier otra técnica adecuada, por ejemplo, para limitar el material que va a tratarse a partículas que son sustancialmente no superiores a 100 µm de diámetro. Preferentemente, como se mide por tamizado, menos del 10 % en peso de las partículas son mayores de 106 µm de diámetro, más preferentemente menos del 5 %. Lo más preferentemente, ninguna partícula es mayor de 106 µm de diámetro como se mide por tamizado.

El material seco normalmente se somete directamente al tratamiento necesario, preferentemente con HCl de concentración 0,01 M a 5 M, preferentemente una concentración de 0,1 a 2 M, más preferentemente de 0,5 a 1,5 M, durante un periodo de 5 minutos o más, más preferentemente 15 minutos o más, más preferentemente 1 hora o más. El compuesto se trata preferentemente durante 1 hora o menos, más preferentemente 30 minutos o menos, incluso más preferentemente 15 minutos o menos.

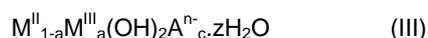
Opcionalmente, la torta de filtración húmeda o el material en suspensión pueden someterse directamente al tratamiento.

Un proceso preferido según la presente invención se cita a continuación:

Tomando (20 g de) compuesto que comprende un compuesto de fórmula (II)



en la que el valor de a es adecuadamente de 0,2 a 0,4; o fórmula (III):



en la que $0 < a < 0,4$

y suspendiendo en agua (500 ml), manteniendo el material a un valor mantenido constante de pH seleccionado del intervalo entre 3 y 9, preferentemente entre 4 y 8, lo más preferentemente entre 5 y 7, durante 60 min, preferentemente 30 min, más preferentemente 15 min o menos con un ácido y/o agente quelante, preferentemente HCl de concentración 0,01 M a 5 M, más preferentemente una concentración de 0,1 a 2 M, más preferentemente de 0,5 a 1,5 M, lo más preferentemente con HCl 1 M.

A continuación, la suspensión se filtra y se lava con (200 ml) de agua. Preferentemente 200 ml o más, más preferentemente 600 ml o más, lo más preferido 3000 ml o más. Después del filtrado o centrifugación y lavado, el secado se lleva a cabo preferentemente a baja temperatura (tal como proporcionando una temperatura de producto de hasta 120 °C), por ejemplo, por secado en estufa, secado por pulverización o secado en lecho fluidizado. A continuación, las partículas demasiado grandes se reducen de tamaño moliendo y/o se eliminan por tamizado y/o cualquier otra técnica adecuada, por ejemplo, para limitar el material a partículas que son sustancialmente no superiores a 100 µm de diámetro. Preferentemente, como se mide por tamizado, menos del 10 % en peso de las partículas son mayores de 106 µm de diámetro, más preferentemente menos del 5 %. Lo más preferentemente, ninguna partícula es mayor de 106 µm de diámetro como se mide por tamizado.

Preferentemente, el tratamiento produce una reducción en la cantidad de pérdida en disolución de metal M^{II} del compuesto tratado con ácido de al menos el 5 % en peso en comparación con la pérdida del compuesto sin tratar, cuando se mide la pérdida de metal M^{II} usando la prueba como se describe más adelante en el presente documento.

Las sustancias de la invención pueden contener al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (IV), pero el proceso mencionado anteriormente para preparar el material de partida puede también hacer que otros materiales estén presentes en el producto intermedio, por ejemplo, de fórmula (II) y/o (III) en el producto final, por ejemplo, compuestos metálicos individuales (a diferencia de mixtos) que también pueden formarse durante el proceso de co-precipitación o de agotamiento.

Determinación de la capacidad de unión de fosfato

Prueba de unión de fosfato *in vitro* en disoluciones de fosfato simples

Un método específico para determinar la capacidad de unión de fosfato se facilita en más detalle en el presente documento. Éste fue el método en realidad usado en los ejemplos. Sin embargo, como generalidad, en cualquier

parte en esta memoria descriptiva, a menos que se indique específicamente lo contrario, cualquier referencia al porcentaje de capacidad de unión de fosfato es preferentemente aquella determinada por el siguiente método. Se añaden 0,4 gramos de la sustancia de la invención a 10 ml de disolución de fosfato de sodio 40 mmol l^{-1} ajustada al pH de elección. Preferentemente, cualquier porcentaje citado de capacidad de unión de fosfato en el presente documento se mantiene para las mediciones a valores de pH durante el intervalo de 3 a 7, más preferentemente de 2 a 8. Las muestras se homogeneizan y se agitan suavemente a temperatura ambiente ($20 \text{ }^\circ\text{C}$) durante 30 minutos. Tras la centrifugación durante 5 min a 3000 rpm, el sobrenadante se filtra a través de filtros Millipore de $0,22 \text{ }\mu\text{m}$. Se mide fosfato soluble en el sobrenadante. Entonces se calcula el porcentaje de fosfato unido por el aglutinante de fosfato con respecto a la disolución de partida de fosfato sin tratar.

Pruebas de unión de fosfato en un modelo de tubo gastrointestinal humano.

Las pruebas de unión de fosfato *in vitro* están ampliamente establecidas en la bibliografía para la evaluación de la eficacia de aglutinantes de fosfato en el tratamiento de hiperfosfatemia. El principio de la prueba de unión de fosfato está bien aceptado como transferible a situaciones *in vivo*. Para ejemplificar adicionalmente esto, los presentes inventores también determinaron la actividad de unión de fosfato en un sofisticado modelo gastrointestinal llamado tiny-TIM en presencia de una comida de prueba.

La unión de fosfato del producto agotado en Mg de 500 mg del Ejemplo A, 2 y 5 se colocó en cápsulas (cápsula de gelatina) y se dosificaron en tiny-TIM que es un modelo de tubo gastrointestinal humano (por TNO, Zeist, Los Países Bajos). Detalles de este modelo se han publicado ampliamente; por ejemplo, como en el documento US 5525305. Estos experimentos se realizaron bajo las condiciones fisiológicas promedio del tubo gastrointestinal representativas para seres humanos. Estas condiciones incluyen la dinámica de los tiempos de vaciamiento gástrico y de tránsito intestinal, los valores de pH gástrico e intestinal y la composición y actividad de los productos de secreción. Se determinó la capacidad de unión de fosfato a partir de una reducción de fósforo bioaccesible (fracción disponible para absorción intestinal).

"Fosfato" se refiere al fosfato total en disolución. Dependiendo del pH de la disolución, este "fosfato" puede estar en forma de PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- o H_3PO_4

Composiciones farmacéuticas

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier material con el que la sustancia de la invención se formula para facilitar su administración. Un vehículo puede ser un sólido o un líquido, que incluye un material que normalmente es gaseoso, pero que se ha comprimido para formar un líquido, y puede usarse cualquiera de los vehículos usados normalmente en formular composiciones farmacéuticas. Preferentemente, las composiciones según la invención contienen 0,5 % al 95 % en peso de principio activo. El término vehículo farmacéuticamente aceptable engloba diluyentes, excipientes o adyuvantes.

Cuando las sustancias de la invención son parte de una composición farmacéutica, pueden formularse en cualquier forma de composición farmacéutica adecuada, por ejemplo, polvos, gránulos, granulados, sobres, cápsulas, envases tubulares, botellas, comprimidos, pero especialmente en una forma adecuada para administración por vía oral, por ejemplo, en forma de dosis unitaria sólida tal como comprimidos, cápsulas, o en forma líquida tal como suspensiones líquidas, especialmente suspensiones acuosas o formulaciones semisólidas, por ejemplo, geles, barrita masticable, dosificación de dispersión, forma de dosificación masticable o sobre comestible. También puede ser posible la adición directa a la comida.

También son posibles formas de dosificación adaptadas para administración extracorpórea o incluso intravenosa. Pueden producirse formulaciones adecuadas por métodos conocidos usando vehículos sólidos convencionales tales como, por ejemplo, lactosa, almidón o talco, o vehículos líquidos tales como, por ejemplo, agua, aceites grasos o parafinas líquidas. Otros vehículos que pueden usarse incluyen materiales derivados de proteínas animales o vegetales, tales como las gelatinas, dextrinas y proteínas de la semilla de soja, trigo y psilio; gomas tales como goma arábica, guar, agar y xantana; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; complejos de polipéptido/proteína o polisacárido tales como complejos de gelatina-goma arábica; azúcares tales como manitol, dextrosa, galactosa y trehalosa; azúcares cíclicos tales como ciclodextrina; sales inorgánicas tales como fosfato de sodio, cloruro sódico y silicatos de aluminio; y aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono tales como una glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina.

También pueden incorporarse en la composición componentes auxiliares tales como disgregantes de comprimidos, solubilizantes, conservantes, antioxidantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, agentes colorantes, aromatizantes, modificadores del pH, edulcorantes o agentes enmascaradores del sabor. Agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojos, negros y amarillos y colorantes FD & C tales como FD & C blue No. 2 y FD & C red No. 40 disponibles de Ellis & Everard. Aromatizantes adecuados incluyen aromas de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva y combinaciones de estos. Modificadores del pH adecuado incluyen hidrogenocarbonato de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido clorhídrico y ácido maleico.

Edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfame K y taumatina. Agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen hidrogenocarbonato de sodio, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos o activos microencapsulados.

5 Para el tratamiento y la profilaxis de hiperfosfatemia, preferentemente se administran diariamente cantidades de 0,1 a 500 mg, más preferentemente de 1 a 200, mg/kg de peso corporal de sustancia de la invención como compuesto activo para obtener los resultados deseados. Sin embargo, de vez en cuando puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas anteriormente, dependiendo del peso corporal del paciente, el método de aplicación, la especie de animal del paciente y su reacción individual con el fármaco o el tipo de formulación o el momento o intervalo en el que el fármaco se administra. En casos especiales puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima dada anteriormente, mientras que en otros casos puede tener que superarse la dosis máxima. Para una dosis mayor puede ser recomendable dividir la dosis en varias dosis únicas más pequeñas. Por último lugar, la dosis dependerá del criterio del médico adjunto. Normalmente se preferirá la administración poco antes de las comidas, por ejemplo, dentro de una hora antes de una comida o tomada con la comida.

15 Una dosis unitaria sólida individual típica para administración a adultos humanos puede comprender de 1 mg a 1 g, preferentemente de 10 mg a 800 mg de sustancia de la invención.

20 Una forma de dosis unitaria sólida también puede comprender un aditivo de control de la tasa de liberación. Por ejemplo, la sustancia de la invención puede mantenerse dentro de una matriz de polímero hidrófobo de manera que sea gradualmente extraída de la matriz tras el contacto con líquidos corporales. Alternativamente, la sustancia de la invención puede mantenerse dentro de una matriz hidrófila que se disuelve gradualmente o rápidamente en presencia de líquido corporal. El comprimido puede comprender dos o más capas que tienen diferentes propiedades de liberación. Las capas pueden ser hidrófilas, hidrófobas o una mezcla de capas hidrófilas e hidrófobas. Capas adyacentes en un comprimido multicapa pueden separarse por una capa de barrera insoluble o capa de separación hidrófila. Puede formarse una capa de barrera insoluble de materiales usados para formar el revestimiento insoluble. Puede formarse una capa de separación hidrófila de un material más soluble que las otras capas del núcleo del comprimido de manera que a medida que se disuelva la capa de separación se expongan las capas de liberación del núcleo del comprimido.

30 Polímeros de control de la tasa de liberación adecuados incluyen polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polímero de ácido acrílico, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), carragenina, acetato de celulosa, zeína etc.

35 Materiales adecuados que se hinchan en contacto con líquidos acuosos incluyen materiales poliméricos de carboximetilcelulosa de sodio reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular, carboximetilamida, copolímero de metacrilato de potasio-divinilbenceno, polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona reticulada y poli(alcoholes vinílicos) de alto peso molecular.

40 Formas de dosis unitaria sólida que comprenden una sustancia de la invención pueden envasarse juntas en un recipiente o presentarse en tiras de aluminio, envases alveolados o similares, por ejemplo, marcadas con días de la semana contra dosis respectivas, para orientación del paciente.

45 También existe la necesidad de formulaciones que puedan mejorar el cumplimiento del paciente, por ejemplo, en el caso de ancianos o pacientes pediátricos. Una formulación en forma de dosis en polvo podría ser tanto diluida, reconstituida como dispersada en agua.

50 Combinaciones

El compuesto de la presente invención puede usarse como el único principio activo o en combinación con otro aglutinante de fosfato, tal como HCl de sevelámero, carbonato de sevelámero, carbonato de lantano, acetato de calcio o carbonato cálcico. También puede usarse en combinación con un calcimimético tal como cinacalcet, vitamina D o calcitriol. Además, también puede usarse en combinaciones con niacina (ácido nicotínico, vitamina B3) y su metabolito nicotinamida como medio de reducción de los niveles de fosfato en pacientes en diálisis mediante la inhibición directa del co-transportador de fosfato dependiente de sodio Na-Pi-2b en el tubo GI.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o obtenido/obtenible según la presente invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de hiperfosfatemia.

65 En otro aspecto de la presente invención, el compuesto agotado también puede usarse para combinaciones con hidratos de carbono solubles (por ejemplo, derivados de glucosa tales como sacarosa) o no solubles (por ejemplo, almidón, dextrano, dextrina). Los hidratos de carbono pueden requerirse para prevenir el envejecimiento, transformación o degradación en productos secundarios durante el almacenamiento o fabricación o prevenir el secado excesivo. El secado excesivo puede conducir a pérdida de la capacidad de unión de fosfato.

Usos

5 Como se ha tratado en el presente documento, la presente invención proporciona un compuesto metálico mixto para su uso como un medicamento en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (I) como se define en el presente documento.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una cualquiera de hiperfosfatemia, insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia no tratada aguda, enfermedad renal crónica y sobremedicación de sales de fosfato, en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (I) como se define en el presente documento.

15 Preferentemente, el compuesto se usa en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de hiperfosfatemia.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o obtenido/obtenible según la presente invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una cualquiera de hiperfosfatemia, insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia no tratada aguda, enfermedad renal crónica y sobremedicación de sales de fosfato.

25 Ejemplos de uno o más de los síntomas que pueden indicar riesgo de la presencia de ERC: una concentración de creatina superior a 1,6 mg/dl, un nivel de fosfato en sangre superior a 4,5 mg/dl, cualquier sangre detectable en la orina, concentración de proteína en orina superior a 100 mg/dl, una concentración de albumina en orina superior a aproximadamente 100 mg/dl, una velocidad de filtración glomerular (GFR) inferior a 90 ml/min/1,73 m² o una concentración de hormona paratiroidea en la sangre superior a 150 pg/ml. Los síntomas también se definen por la iniciativa para la calidad de los resultados de la insuficiencia renal de la Fundación Nacional del Riñón ("NKF-K/DOQI" o "K/DOQI").

30 En un aspecto preferido, la enfermedad renal crónica (ERC) tratada según la presente invención es ERC que tiene estadio uno a cinco.

El medicamento puede usarse en animales, preferentemente seres humanos.

35 Debe observarse que las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) deben interpretarse de tal forma que preserven la neutralidad de carga global.

La presente invención se explicará ahora en más detalle a modo de los siguientes ejemplos no limitantes.

40 La Figura 1 muestra una gráfica, y la Figura 2 muestra una gráfica.

Ejemplos

45 Métodos de preparación de compuesto

(a) Preparación de compuestos de fórmula (II) (Ejemplo B) y compuestos de fórmula (III) (Ejemplo A, C, D, E, F, G) y compuestos para la comparación del tipo de metal individual que puede observarse en la Tabla 2.

50 Los materiales de partida designados Ejemplos A, C, D, E y F se prepararon por los métodos descritos en el documento WO-A-99/15189 según la ruta de co-precipitación. El material de partida designado Ejemplo B se preparó por el método descrito en el documento PCT/GB2006/000452 como un tratamiento térmico a 500 °C durante 3 horas.

55 Los materiales del Ejemplo A, B, C, D se fijaron como objetivo para tener relaciones de Mg:Fe de 2:1 y el Ejemplo E se fijó como objetivo a una relación de 4:1. El Ejemplo F tiene una relación de Mg Al fijada como objetivo a una relación de 3:1. A menos que se mencione específicamente, se determinaron composiciones elementales del material de tamaño de partícula lavado, molido y o tamizado que son sustancialmente no superiores a 100 µm de diámetro. Las fórmulas moleculares reales encontradas por análisis fueron:

60 Ejemplo A: $[Mg_{0,67}Fe_{0,33}(OH)_2][(CO_3)_{0,17}(SO_4)_{0,01},0,43H_2O][Na_2SO_4]_{0,03}$
 Ejemplo B: $[Mg_{0,67}Fe_{0,33}O_{1,11}][(CO_3)_{0,06},0,22H_2O]$
 Ejemplo C: Ejemplo A en forma de suspensión
 Ejemplo D: Ejemplo A en forma de torta húmeda
 65 Ejemplo E: $[Mg_{0,80}Fe_{0,20}(OH)_2][(CO_3)_{0,16}(SO_4)_{0,01},0,60H_2O][Na_2SO_4]_{0,03}$
 Ejemplo F: $[Mg_{0,75}Al_{0,25}(OH)_2][(CO_3)_{0,13},zH_2O]$

Ejemplo G: $[\text{Mg}_2\text{Fe}_2^{2+}\text{Fe}_2^{3+}(\text{OH})_{12}\text{CO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$

Ejemplo H: FeOOH (99 % de pureza) comprado de Sigma Aldrich

Ejemplo I: Fe_2O_3 (99 % de pureza) comprado de Sigma Aldrich

Ejemplo J: Mezcla de FeOOH (66 %) / MgOH (34 %)

Ejemplo K: Mezcla de FeOOH (82 %) / MgOH (18 %)

Ejemplo L: Mezcla de Fe_2O_3 (66 %) / MgO (34 %)

Ejemplo M: Mezcla de Fe_2O_3 (82 %) / MgO (18 %)

Ejemplo N: $[\text{Mg}_{0,01}\text{Fe}_{0,99}(\text{OH})_d\text{A}^{n-} \cdot z\text{H}_2\text{O}]$

Ejemplo O: $[\text{Mg}_{0,5}\text{Fe}_{0,5}(\text{OH})_d\text{A}^{n-} \cdot z\text{H}_2\text{O}]$

Ejemplo P: Fe(O)OH

Ejemplo Q: Carbonato de lantano

El Ejemplo G se preparó usando el método descrito del documento WO-A-99/15189 según la co-precipitación de las sales cloruro férrico, sulfato de magnesio y férrico en una relación 1:1:1, respectivamente. El producto se aisló por liofilización.

Los Ejemplos J - K se prepararon por la mezcla de los hidróxidos Fe(O)OH y MgOH para producir productos con % en peso de relaciones de Fe(O)OH: MgOH de 66:34 y 82:18. La muestra se molió y o tamizó a un tamaño de partícula que fue sustancialmente no superior a 106 μm de diámetro.

Los Ejemplos L - M se prepararon por la mezcla de los óxidos Fe_2O_3 y MgO para producir productos con % en peso de relaciones de Fe_2O_3 : MgO de 66:34 y 82:18. La muestra se molió y o tamizó a un tamaño de partícula que fue sustancialmente no superior a 106 μm de diámetro.

Los materiales de partida designados Ejemplos N y O se prepararon por métodos descritos en el documento WO-A-99/15189 según la ruta de co-precipitación y ambos con una relación molar prevista de Mg: Fe = 1:1, es decir, las sales de sulfato férrico y sulfato de Mg se co-precipitaron en una relación molar 1:1. El Ejemplo N se preparó a partir de la precipitación a pH 5 y el Ejemplo O se preparó a partir de la precipitación a pH 10. El material de partida designado P se sintetizó usando el método de Fe(O)OH como se ha descrito en el documento WO 2008/071747 A1.

El material Q se preparó a partir de Fosrenol comercialmente disponible (carbonato de La). El material se molió y o tamizó a un tamaño de partícula que fue sustancialmente no superior a 106 μm de diámetro.

(b) Preparación de compuestos de fórmula (I) o (IV)

La preparación real de compuesto agotado según M1 (de la Tabla 1) fue del siguiente modo.

Después de tomar 20 g de material de partida (uno cualquier del Ejemplo A a E de compuesto) y suspender en 500 ml de agua, el pH se midió inmediatamente y el pH se mantuvo constante a pH 3 durante 30 minutos mediante la adición de HCl 1 M (el agente de agotamiento). A continuación, la suspensión obtenida se filtró y se lavó con 200 ml de agua y a continuación se secó en una estufa (a 120 °C durante 3 h). A continuación, las partículas demasiado grandes se eliminaron moliendo y tamizando a un tamaño de partícula no superior a 106 μm de diámetro por tamizado. Entonces se varió el método de agotamiento de M1 porque se realizó usando diferentes agentes de agotamiento, a diferentes concentraciones, para diferentes periodos de tratamiento, y a diferente pH de la preparación.

Los agentes de agotamiento se seleccionaron de HCl, H_2SO_4 , ácido cítrico, EDTA, HNO_3 , ácido acético; la molaridad de HCl también se seleccionó de 1 M y 5 M. Los medios de reacción se seleccionaron de agua o disolución acuosa de fosfato. El tiempo de contacto durante la adición de ácido se seleccionó de 15 minutos o 30 minutos o 60 minutos. El pH de la preparación se seleccionó de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9.

Los métodos se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1 - Métodos de agotamiento

Número de método	Medios de reacción sin tratamiento	Agente de agotamiento	Tiempo de reacción	Flujo de adición de agente de agotamiento	Agua de lavado	Temperatura de secado de la estufa	Tiempo de secado de la estufa	% de suspensión	Suspensión envejecida o sin envejecer	pH de reacción
M0										
M1	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	3
M2	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	4
M3	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	5
M4	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M5	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	7
M6	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M7	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	9
M8	agua	HCl 1 M	15	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	3
M9	agua	HCl 1 M	15	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	4
M10	agua	HCl 1 M	15	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	5
M11	agua	HCl 1 M	15	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M12	agua	HCl 1 M	15	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M13	agua	HCl 1 M	60	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	3
M14	agua	HCl 1 M	60	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	4
M15	agua	HCl 1 M	60	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	5
M16	agua	HCl 1 M	60	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M17	agua	HCl 1 M	60	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M18	fosfato	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	3
M19	fosfato	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	4
M20	fosfato	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	5
M21	fosfato	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6

Número de método	Medios de reacción	Agente de agotamiento	Tiempo de reacción	Flujo de adición de agente de agotamiento	Agua de lavado	Temperatura de secado de la estufa	Tiempo de secado de la estufa	% de suspensión	Suspensión envejecida o sin envejecer	pH de reacción
M22	fosfato	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	7
M23	fosfato	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M24	fosfato	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	9
M25	agua	HCl 5 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	4
M26	agua	HCl 5 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	5
M27	agua	HCl 5 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M28	agua	HCl 5 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	7
M29	agua	HCl 5 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M30	agua	1M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	5
M31	agua	1M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M32	agua	1M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M33	agua	Cítrico 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M34	agua	Cítrico 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M35	agua	EDTA	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M36	agua	EDTA y HCl	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	3
M37	agua	EDTA y HCl	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M38	agua	HNO3	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	5
M39	agua	HNO3	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M40	agua	HNO3	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M41	agua	1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	6
M42	agua	1 M	30	Variable ⁽¹⁾	200 ml	120 °C	3 h	4	sin envejecer	8
M43	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽¹⁾	3 l	120 °C	3 h	12	sin envejecer	3

Número de método	Medios de reacción	Agente de agotamiento	Tiempo de reacción	Flujo de adición de agente de agotamiento	Agua de lavado	Temperatura de secado de la estufa	Tiempo de secado de la estufa	% de suspensión	Suspensión envejecida o sin envejecer	pH de reacción
M44	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	120 °C	3 h	12	sin envejecer	4
M45	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	120 °C	3 h	12	sin envejecer	5
M46	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	120 °C	3 h	12	sin envejecer	7
M47	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	40 °C	1,5	12	sin envejecer	4
M48	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	40 °C	3 h	12	sin envejecer	4
M49	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	40 °C	4 h	12	sin envejecer	4
M50	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	80 °C	1,5	12	sin envejecer	4
M51	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	80 °C	3 h	12	sin envejecer	4
M52	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	80 °C	4 h	12	sin envejecer	4
M53	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	120 °C	1,5	12	sin envejecer	4
M54	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	120 °C	3 h	12	sin envejecer	4
M55	agua	HCl 1 M	30	Variable ⁽ⁱ⁾	3 l	120 °C	4 h	12	sin envejecer	4
M56	agua	HCl 1 M	30	Total ⁽ⁱⁱ⁾	3 l	40 °C	3 h	12	sin envejecer	4
M57	agua	HCl 1 M	30	Lento ⁽ⁱⁱⁱ⁾	3 l	40 °C	3 h	12	sin envejecer	4

(i) Para un pH de agotamiento inferior a 6, el 90 % del agente de agotamiento se añadió en los primeros 10 minutos, el resto durante 20 minutos, para un pH de agotamiento superior a 6, el 75 % del agente de agotamiento se añadió en los primeros 5 minutos y el resto durante 25 minutos.
(ii) Adición de cantidad fija de agente de agotamiento a tiempo 0 para obtener el pH deseado
(iii) Tasa de adición 10 ml/min durante los primeros 40 minutos, luego 5 ml/min durante 20 min adicionales, luego 2,5 ml/min durante los 10 minutos restantes, tiempo de adición total 70 min

A continuación, los materiales tratados con ácido así obtenidos de los diversos métodos se probaron para la capacidad de unión de fosfato, magnesio soluble, contenido de agua absorbida sobre la superficie y también se sometieron a análisis de difracción de rayos X. Los métodos empleados se describen a continuación.

- 5 El etiquetado de cada método, por ejemplo M1, se usa en las pruebas a continuación para identificar el método de agotamiento particular usado para cada muestra.

Método para la preparación de formulación de comprimido de compuesto agotado

- 10 Se preparó una mezcla seca que comprendía 80,00 % en peso/peso del compuesto agotado del Ejemplo 2 (Tabla 2), 15,00 % en peso/peso de almidón pregelatinizado y 5,00 % en peso/peso de crospovidona micronizada en una mezcladora/amasadora, a continuación se añadió agua purificada hasta que se logró la granulación de la mezcla. Se preparó cualquier lote adicional de gránulo requerido a partir del mismo PA y se combinaron antes de secarse. A continuación, el gránulo se secó en una secadora de lecho fluidizado a una humedad objetivo del 5-7 % en peso/peso, a continuación se molió en un molino de cuchillas de alta velocidad hasta que pasó a través de un tamiz de abertura de 425 micrómetros. A continuación, el gránulo tamizado se mezcló con 0,25 % en peso/peso de estearato de magnesio tamizado para producir el material para la formación de comprimidos.

- 20 Se prepararon comprimidos cuando fue posible en una prensa Manesty F3 Single Station usando un conjunto de punzón y matriz oblongo convexo doble. La dureza objetivo para los comprimidos fue 10-15 kg como se mide en un medidor de dureza de comprimidos Holland C50.

- 25 El recubrimiento de los comprimidos se logró usando una pistola de espray de mano con los núcleos de comprimido en una cesta giratoria con aire caliente para secar los comprimidos suministrados por una pistola de aire caliente.

- 30 La suspensión de recubrimiento comprendió: 84,03 % en peso/peso de agua, 0,81 % en peso/peso de dodecilsulfato de sodio, 8,075 % en peso/peso de Eudragit EPO, 1,21 % en peso/peso de ácido esteárico, 2,09 % en peso/peso de talco, 2,8285 en peso/peso de estearato de magnesio, 0,643 % en peso/peso de dióxido de titanio y 0,323 % en peso/peso de óxido de hierro. Los pesos de recubrimiento logrados oscilaron del 4,0 al 6,66 % en peso/peso basado en el peso del recubrimiento sin recubrir. No se determinaron los tiempos de disgregación de los comprimidos recubiertos. La unión de fosfato y la liberación de magnesio (método convencional) fueron respectivamente 0,54 mmol/g y 0,157 mmol/g para el comprimido que contiene el compuesto agotado del Ejemplo 2, mientras que el comprimido que contiene el compuesto sin agotar mostró respectivamente la unión de fosfato y liberación de magnesio de 0,63 mmol/g y 0,16 mmol/g.

35 Método de prueba 1:

(a) Determinación de la capacidad de unión de fosfato y magnesio/ hierro soluble usando método convencional

- 40 Se preparó disolución 40 mM de fosfato de sodio (pH 4) y se trató con el aglutinante de fosfato. A continuación, el sobrenadante de la mezcla centrifugada de disolución de fosfato y de aglutinante se diluyó y se analizó por ICP-OES para el contenido de Fe, Mg y P. La última técnica de análisis es muy conocida para aquellos expertos en la materia. ICP-OES es el acrónimo de espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente.

- 45 Los reactivos usados para el método fueron: dihidrogenofosfato de sodio monohidratado (Aldrich), ácido clorhídrico 1 M, agua AnalaR™, disolución de fósforo patrón (10.000 µg/ml, Romil Ltd), disolución de magnesio patrón (10.000 µg/ml, Romil Ltd), disolución de hierro patrón (1.000 µg/ml), cloruro sódico (BDH).

- 50 Los aparatos específicos usados fueron centrífuga (Metler 2000E), rotador de tubos de sangre (Stuart Scientific), miniagitador (MS1), ICP-OES, tubos de extracción de sangre.

Se preparó tampón fosfato (pH = 4) pesando 5,520 g (+/-0,001 g) de dihidrogenofosfato de sodio, seguido por la adición de agua AnalaR™ y transfiriendo a un matraz volumétrico de 1 l.

- 55 Al matraz volumétrico de 1 l se añadió entonces HCl 1 M gota a gota para ajustar el pH a pH 4 (+/-0,1) mezclando entre adiciones. Entonces, el volumen se enrasó con exactitud hasta 1 l usando agua AnalaR™ y se mezcló minuciosamente.

- 60 Se pesaron 0,4 g (+/- 0,005 g) de cada muestra en los tubos de extracción de sangre suministrados y se colocaron en la gradilla de almacenamiento. Todas las muestras se prepararon por duplicado y la temperatura de las disoluciones se mantuvo a 20 °C. Se pipetearon alícuotas de 10 ml de tampón fosfato en cada uno de los tubos de extracción de sangre que contenían los materiales de prueba previamente pesados y se puso la tapa roscada. Los recipientes se agitaron en un miniagitador durante aproximadamente diez segundos. Los recipientes se transfirieron a un rotador de tubos de sangre y se mezclaron durante 30 minutos (+/- 2 minutos). A continuación, los recipientes se centrifugaron a 3000 rpm y 20 °C durante 5 minutos. Se sacaron las muestras de la centrífuga y se pipetearon alícuotas de 2,5 ml del sobrenadante y se transfirieron a tubos de extracción de sangre nuevos. Se pipetearon 7,5 ml

de agua AnalabR™ a cada alícuota de 2,5 ml y se puso la tapa roscada y se mezclaron minuciosamente. A continuación, las disoluciones se analizaron en un ICP-OES calibrado.

La capacidad de unión de fosfato se determinó por:

$$5 \quad \text{Unión de fosfato (mmol/g)} = \frac{[S_P \text{ (mmol/l)} - T_P \text{ (mmol/l)}]}{W \text{ (g/l)}}$$

en la que:

10 T_P = Valor del analito para fosfato en la disolución de fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato = P en disolución (mg/l) * 4 / 30,97. T_P usada en el método de prueba 1a y T_P^1 usada en lugar de T_P para el método de prueba 1b, 1c y 1d

S_P = Valor del analito para fosfato en la disolución de fosfato antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

15 W = Concentración de aglutinante (g/l) usada en el método de prueba (es decir, 0,4 g / 10 ml en el método de prueba 1a = 40 g/l)

La liberación de magnesio se determinó por:

$$20 \quad \text{Liberación de magnesio (mmol/g)} = \frac{[T_{Mg} \text{ (mmol/l)} - T_{Mg}^1 \text{ (mmol/l)}]}{W \text{ (g/l)}}$$

en la que:

25 T_{Mg} = Valor del analito para magnesio en la disolución de fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato = Mg en disolución (mg/l) * 4 / 24,31. T_{Mg} usada en el método de prueba 1a y T_{Mg}^1 usada en lugar de T_{Mg} para el método de prueba 1b, 1c y 1d

S_{Mg} = Valor del analito para magnesio en la disolución de fosfato antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

30 La liberación de hierro se determinó por:

$$\text{Liberación de hierro (mmol/g)} = \frac{[T_{Fe} \text{ (mmol/l)} - T_{Fe}^1 \text{ (mmol/l)}]}{W \text{ (g/l)}}$$

en la que:

35 T_{Fe} = Valor del analito para hierro en la disolución de fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato = Fe en disolución (mg/l) * 4 / 55,85. T_{Fe} usada en el método de prueba 1a y T_{Fe}^1 usada en lugar de T_{Fe} para el método de prueba 1b, 1c y 1d

S_{Fe} = Valor del analito para hierro en la disolución de fosfato antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

40 Los resultados para la capacidad de unión de fosfato, liberación de magnesio y liberación de hierro medidos por el método convencional pueden verse en la Tabla 2, 3 y 4

45 (b) Determinación de la capacidad de unión de fosfato y magnesio/ hierro soluble usando el método representativo a 0,4 g de aglutinante de fosfato/10 ml.

50 El Método de prueba 1 (a) de la prueba de unión de fosfato estándar implica el uso de tampón fosfato ajustado a pH 4. Se encontró que el pH de esta prueba aumentaba de pH 4 a aprox. 8,5 - 9 después de la adición de los compuestos metálicos mixtos de los Ejemplos A a F. Por tanto, los presentes inventores también determinaron la capacidad de unión de fosfato usando un método más representativo de condiciones bajo condiciones gástricas (valor de pH inferior a 3) y manteniendo el pH a un valor constante mediante la adición de HCl 1 M durante la unión de fosfato a diferencia de la prueba de unión de fosfato estándar en la que se dejó que el pH subiera durante la unión de fosfato.

55 El método representativo (para medir la unión de fosfato y liberación de magnesio o hierro) se mantuvo según el Método de prueba 1 (a) de la prueba de unión de fosfato estándar, es decir, se dispersaron 0,4 g del aglutinante de fosfato en 10 ml de tampón fosfato. La temperatura de las disoluciones fue 20 °C. Con el fin de monitorizar el pH, la muestra se pesó en un frasco Sterling. Este frasco se coloca en una placa agitadora con agitador dispuesto en el frasco. Se añaden los 10 ml de tampón fosfato a la muestra y el pH se monitoriza inmediatamente después mediante una sonda de pH durante 30 minutos y el pH se mantuvo a pH = 3 usando HCl 1 M administrado mediante un valorador Dosimat. El volumen total de ácido añadido para el ajuste del pH nunca superó el 61 % del volumen total. El volumen de ácido usado para el ajuste del pH en el método representativo se enumera a continuación para el Ejemplo 1-5 (agotado) y Ejemplo A (= material de partida, es decir, no agotado). Para otros compuestos, el volumen de ácido requerido para mantener el pH constante también se registró durante la prueba de unión de fosfato y se usó para la fórmula descrita en el presente documento después mediante el cual se corrige la concentración de analito para la dilución resultante de la adición de ácido.

ES 2 545 388 T3

Número de Ejemplo	V , volumen (ml) de ácido HCl 1 M usado para el ajuste del pH en el método representativo
1	0
2	0,5
3	1,0
6	5,7
A	6,1

Es obvio de estos datos que se requirió más ajuste del pH para estas muestras que se habían agotado a mayor pH.

- 5 Entonces, los datos de unión de fosfato y de liberación de Mg y Fe del método representativo se corrigieron para la dilución de fosfato o concentración de compuesto debido a la adición de ácido (ya que la unión de fosfato y liberación de Mg y Fe se miden a partir de la diferencia entre antes y después de la reacción de unión de fosfato) usando la siguiente fórmula:

10
$$T_P^1 = T_P * (10 \text{ ml} + V) / 10 \text{ ml}$$

$$T_{Mg}^1 = T_{Mg} * (10 \text{ ml} + V) / 10 \text{ ml}$$

15
$$T_{Fe}^1 = T_{Fe} * (10 \text{ ml} + V) / 10 \text{ ml}$$

- en las que T_P = concentración de analito para fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato
 T_P^1 = idéntica a T_P pero con concentración corregida para la dilución debido a la adición de ácido
 T_{Mg} = concentración de analito para magnesio después de la reacción con aglutinante de fosfato
 T_{Mg}^1 = idéntica a T_{Mg} pero con concentración corregida para la dilución debido a la adición de ácido
20 T_{Fe} = concentración de analito para hierro después de la reacción con aglutinante de fosfato
 T_{Fe}^1 = idéntica a T_{Fe} pero con concentración corregida para la dilución debido a la adición de ácido

- Después de los 30 minutos de unión de fosfato, la suspensión se transfiere a un tubo de muestra de sangre (aprox. 10 ml) y se centrifuga durante 5 minutos a 3000 rpm. Entonces, según el Método de prueba 1 de unión de fosfato estándar (a), se diluyen 2,5 ml del sobrenadante en 10 ml de agua AnalAR en un tubo de extracción separado, listo para el análisis en el ICP.

- 30 Los resultados para la capacidad de unión de fosfato, liberación de magnesio y liberación de hierro medidos con el método representativo pueden observarse en la Tabla 2 y 3.

c) Determinación de la capacidad de unión de fosfato y magnesio/ hierro soluble usando el método representativo a 0,2 g de aglutinante de fosfato/10 ml.

Método idéntico al descrito en el método 1 b, pero con 0,2 g de aglutinante de fosfato/10 ml

35 Método de prueba 2: Mediciones de difracción de rayos X (XRD)

Se recogieron datos para muestras de partículas finas de 2-70° 2θ en un difractómetro de rayos X de polvo automático Philips usando radiación K-alfa de cobre generada a 40 kV y 55 mA.

- 40 Los resultados de las mediciones de XRD se observan en la Tabla 3 y 5.

Método de prueba 3: Análisis del contenido de carbono por el método Leco

- 45 Este método se usó para determinar los niveles de contenido de carbono (indicativo de la presencia del anión carbonato presente en el compuesto metálico mixto)

- Se quema una muestra de masa conocida a aproximadamente 1350 °C en un horno en una atmósfera de oxígeno puro. Cualquier carbono en la muestra se convierte en CO₂, que pasa a través de una trampa de humedad antes de medirse por un detector de infrarrojos. Comparando contra un patrón de concentración conocida puede encontrarse el contenido de carbono de la muestra. Se usó un analizador de carbono y azufre Leco SC-144DR, con suministro de oxígeno, navecillas de combustión cerámicas, lanza de navecilla y tenazas. Se pesaron 0,2 g (+/-0,01 g) de muestra en una navecilla de combustión. Entonces, la navecilla se colocó en el horno Leco y se analizó el contenido de carbono. El análisis se realizó por duplicado.

- 55 El % de C se determinó por:

$$\% \text{ de C (muestra)} = (\% \text{ de C}_1 + \% \text{ de C}_2) / 2$$

en la que C₁ y C₂ son resultados de carbono individuales.

5 Los resultados de las mediciones del contenido de carbono se observan en la Tabla 5 y se expresaron como % de CO₂ = % de C x 44/12

Método de prueba 4: Análisis de XRF

10 Se realizó el análisis de XRF del producto usando un espectrómetro XRF dispersivo de longitud de onda Philips PW2400. La muestra se fusionó con 50:50 de tetra/metaborato de litio (alta pureza) y se presentó al instrumento como una perla de vidrio. Todos los reactivos usados fueron de calidad analítica o equivalente, a menos que se especifique. Agua AnalaR™, flujo de tetraborato de litio al 50 %-metaborato al 50 % (ICPH Fluore-X 50 de alta calidad de pureza). Se usaron un horno de mufla capaz de 1025 °C, tenazas alargadas, tenazas manuales, bandeja de vertido de Pt/5 % de Au y disco de Pt/5 %/Au. Se pesaron con exactitud 1,5 g (+/- 0,0002 g) de muestra y 7,5000 g (+/- 0,0002 g) de tetra/metaborato en un disco de Pt/5 %/Au. Los dos constituyentes se mezclaron ligeramente en el disco usando una espátula antes de colocarse en el horno prefijado a 1025 °C durante 12 minutos. El disco se agitó a los 6 minutos y 9 minutos para garantizar la homogeneidad de la muestra. A los 9 minutos la bandeja de vertido también se colocó en el horno para permitir el equilibrio de la temperatura. Después de 12 minutos, la muestra fundida se vertió en la bandeja de vertido, que se sacó del horno y se dejó enfriar. La composición de la perla se determinó usando el espectrofotómetro.

Los resultados de las mediciones de XRF se observan en la Tabla 5.

Método de prueba 5: Determinación de los valores a, b, c, d y z

25 El valor d de la fórmula [M^{II}_(1-a)M^{III}_(a)O_b(OH)_dAⁿ⁻_c.zH₂O] es un indicador de la cantidad relativa de grupos hidroxilo (OH) y se determinó a partir de la valoración del compuesto sin agotar con ácido HCl (es decir, midiendo la cantidad de ácido requerida para cambiar el pH desde el pH inicial (aprox. 9 para el compuesto metálico mixto de Mg y Fe A; de antes del agotamiento) hasta el pH final (pH después del agotamiento y pH al que se aisló el compuesto agotado). Se encontró que el valor de d se correlacionaba con las propiedades de tamponamiento del pH del compuesto. Por ejemplo, el máx. valor de d de 2 puede encontrarse para el compuesto sin agotar de la siguiente composición: [Mg_{0,67}Fe_{0,33}(OH)₂][(CO₃)_{0,17}(SO₄)_{0,01},0,43H₂O][Na₂SO₄]_{0,03}. La valoración de este compuesto con ácido producirá la liberación de magnesio e iones hidroxilo; los iones hidroxilo liberados producen a su vez el tamponamiento del pH.

35 Se usó la siguiente fórmula para calcular d

$$d = 2 \times \frac{((\text{volumen de ácido requerido para agotar el material a pH 3}) - (\text{volumen de ácido}))}{(\text{volumen de ácido requerido para agotar el material a pH 3})}$$

40 Los resultados mostrados a continuación son un ejemplo de la variación de d en función del pH después del agotamiento del Ejemplo A

a	pH	Volumen de ácido (ml)	d
0,98	3	115	0,00
0,95	4	89	0,45
0,84	5	53	1,08
0,58	6	22	1,62
0,46	7	4,9	1,91
0,38	8	1,8	1,97
0,36	9	0	2,00

45 El valor de b se determinó por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula 2 + a - 2b - d - cn = 0; el valor de a se determinó a partir de la relación entre el contenido de metal divalente y trivalente según la fórmula

$$a = \frac{\text{número de moles de M}^{III}}{(\text{número de moles de M}^{II} + \text{número de moles de M}^{III})};$$

50 El número de moles de M^{III} y M^{II} se determinó por el método de XRF.

El valor de c (anión) se determinó a partir del método de Leco (CO₂) y XRF (SO₃):

$$= \frac{((\% \text{ de } \text{CO}_2 / \text{peso molecular de } \text{CO}_2) + (\% \text{ de } \text{SO}_3 / \text{peso molecular de } \text{SO}_3))}{(2 \times (\% \text{ de } \text{Fe}_2\text{O}_3 / \text{peso molecular de } \text{Fe}_2\text{O}_3))}$$

z se calculó por

$$= \frac{((a = \text{M}^{\text{III}} / \text{M}^{\text{III}} + \text{M}^{\text{II}}) \times (\% \text{ de } \text{H}_2\text{O} / \text{peso molecular de } \text{H}_2\text{O}))}{(2 \times (\% \text{ de } \text{Fe}_2\text{O}_3 / \text{peso molecular de } \text{Fe}_2\text{O}_3))}$$

5 El % de H₂O se determinó a partir del % en peso/peso de H₂O = 100 - (% en peso/peso de M^{II}O + % en peso/peso de M^{III}O₃ + % en peso/peso CO₂ + % en peso/peso Na₂O + % en peso/peso SO₃)

10 Método de prueba 6 Estudios de EXAF

15 Se recogieron datos en el borde K de Fe a temperatura ambiente en modo de transmisión (patrones) en la estación 9.3 de la fuente de radiación Daresbury Synchrotron, operando a 2 GeV con una corriente promedio de 180 mA. Se usó un monocromador de doble cristal de Si(111), desajustado para rechazar el 50 % de la señal incidente con el fin de minimizar la contaminación armónica. El ángulo del monocromador se calibró ejecutando un barrido del borde para el patrón de lámina de Fe. Se midieron I_o y I_t usando cámaras de iones llenas de una mezcla de Ar/He. Se registró un barrido para cada uno de los patrones de transmisión y muestra.

20 Los datos se procesaron inicialmente usando el programa de Daresbury EXCALIB, para convertir los ángulos del monocromador en la energía de rayos X correspondiente; para los espectros de transmisión, la señal se calculó como ln(I_o/I_t). Se compararon los espectros recogidos para cada muestra y se sumaron.

Tabla 2 - Constantes de las fórmulas y todos los resultados de los análisis

Número de Ejemplo	Compuestos metálicos mixtos	Método de agotamiento	Constantes de las fórmulas										Fosfato unido		Liberación de Mg		Liberación de Fe		
			a (=M ^{III} /M ^{II} +M ^{III})	b	c	d	Z	cn/a	mmol/g	mmol/g	μmol/g	mmol/g	mmol/g	μmol/g	mmol/g	μmol/g			
Materiales de partida o de referencia																			
A	Mg ₂ Fe	M0	0,34	0,03	0,15	2,00	1,65	0,86	0,71	0,17	0,00	0,99	6,18	0,02					
B	Mg ₂ Fe calcinado	M0	0,33	1,11	0,02	0	0,22	0,11	0,84	0,01	0,00	1,02	9,08	0,00					
C	Suspensión de Mg ₂ Fe	M0							0,83	0,19	0,00								
D	Torta húmeda de Mg ₂ Fe	M0	0,34	0,26	0,04	2,00	1,87	0,23	0,79	0,11	0,00	1,00	6,94	0,02					
E	Mg ₄ Fe	M0	0,20		0,05		1,89	0,53	0,87	0,06	0,00	0,99	2,26	0,03					
F	Mg ₃ Al	M0	0,25		0,05		5,20	0,18	1,34	0,05	0,00	0,45	3,58	0,00					
G	Mg ^{II} Fe ^{III}	M0	0,62		0,04		4,92	0,14	0,44	0,17	0,00								
H	FeOOH (Sigma)	M0	1,00	1,00	0,00	1,00			0,24	0,00	0,00	0,81	0,05	0,00					
I	Fe2O3 (Sigma)	M0	1,00	1,50	0,00	0,00			0,01	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00					
J	Mezcla de FeOOH/MgOH	M0	0,50	0,50	0,00				0,78	0,00	0,00	0,54	7,31	0,00					
K	Mezcla de FeOOH/MgOH	M0	0,70	0,70	0,00				0,763	0,00	0,00	0,62	4,01	0,00					
L	Mezcla de Fe2O3/MgO	M0	0,48	0,48	0,00				0,664	0,01	0,00	0,07	7,56	0,00					
M	Mezcla de Fe2O3/MgO	M0	0,69	0,69	0,00				0,627	0,01	0,00	0,05	5,86	0,00					
N	MgFe pH 5 prec.	M0	0,99	1,00					0,76	0,01	0,00	0,94	0,01	0,00					
O	MgFe pH 10 prec.	M0	0,52	0,52					0,69	0,12	0,00	0,98	4,60	0,00					
P	FeOOH (prec)	M0	1,00	0,98					0,52	0,00	3,73	0,91	0,02	0,00					
Q	Carbonato de La	M0	1,00						0,13	0,01	0,00								

			a (=M ^{III} /M ^{II} +M ^{IV})	b	c	d	z	cn/a	mmol/g	mmol/g	μmol/g	mmol/g	mmol/g	μmol/g
Materiales agotados en Mg														
1	A	M1	0,98	1,48	0,01	0,00	2,64	0,02	0,65	0,58	0,00	0,25	0,08	0,72
2	A	M2	0,92	1,24	0,01	0,49	2,05	0,02	0,84	0,17	0,00	0,86	0,25	0,21
3	A	M3	0,84	0,87	0,01	1,08	2,01	0,02	0,81	0,19	0,00	0,90	1,19	1,03
4	A	M4	0,58	0,35	0,13	1,62	1,49	0,45	0,86	0,29	0,00	1,02	4,66	0,00
5	A	M5	0,46	1,27	0,14	0,92	1,60	0,61	0,75	0,19	0,00	1,02	3,98	0,00
6	A	M6	0,38			1,97			0,64	0,15	0,00			
7	A	M7	0,34	0,03	0,15	2,00	1,65	0,88	0,60	0,16	0,00			
8	A	M8							0,90	0,41	0,00			
9	A	M9							0,77	0,64	0,00			
10	A	M10							0,73	0,10	0,00			
11	A	M11	0,49				1,45	0,52	0,74	0,13	0,00			
12	A	M12							0,60	0,20	0,00			
13	A	M13							0,78	0,43	0,00			
14	A	M14							0,69	0,58	0,00			
15	A	M15							0,69	0,47	0,00			
16	A	M16	0,66		0,09		1,34	0,28	0,76	0,15	0,00			
17	A	M17							0,59	0,20	0,00			
18	A	M18	0,98						0,67	0,06	0,00			
19	A	M19	0,92						0,67	0,20	0,00			
20	A	M20	0,75						0,60	0,22	0,00			
21	A	M21	0,46						0,52	0,20	0,00			
22	A	M22	0,35	0,19	0,03	1,91	2,19	0,19				1,02	6,99	0,02
23	A	M23	0,35	0,15	0,03	1,97	2,30	0,20				1,02	6,79	0,04
24	A	M24	0,34	0,14	0,04	2,00	2,11	0,21				1,00	4,31	0,23

La capacidad de unión de fosfato, liberación de Mg y liberación de Fe para los diferentes métodos de agotamiento pueden verse en la Figura 2.

5 La liberación de magnesio de un compuesto dado y su capacidad de unión de fosfato variará según varios parámetros.

El efecto de la constante "a" (en la que "a" es la variable a de la fórmula general citada en el presente documento) sobre la unión de fosfato y la liberación de magnesio se muestra en la Tabla 3.

10 **Tabla 3 - Efecto de la constante de la fórmula "a" sobre la unión de fosfato y la liberación de magnesio**

Número de Ejemplo	pH de la preparación	Estructura medida por XRD	a (=M ^{II} /M ^{III} +M ^{II})	Método convencional (1a)		Método representativo (1b)	
				P unido	Liberación de Mg	P unido	Liberación de Mg
				mmol/g	mmol/g	mmol/g	mmol/g
1	3	no cristalina	0,98	0,65	0,58	0,250	0,08
2	4	no cristalina	0,92	0,84	0,17	0,86	0,25
3	5	no cristalina	0,84	0,810	0,19	0,90	1,19
4	6	Hidrotalcita	0,58	0,86	0,29	1,02	2,45
5	7	Hidrotalcita	0,46	0,75	0,19	1,02	4,00
6	8	Hidrotalcita	0,38	0,64	0,15		
7	9	Hidrotalcita	0,34	0,60	0,16		
H	FeOOH		1,00	0,24	0,00	0,82	0,05
A	Sin tratar	Hidrotalcita	0,34	0,71	0,17	0,99	4,66

Estos resultados también se representan gráficamente en la Figura 1 y 2. Así, puede verse que aumentar el valor para la constante "a" hasta el valor 0,98 produce pérdida reducida de magnesio y buena unión de fosfato.

15 El efecto del tiempo de tratamiento y el pH de la preparación con HCl 1 M sobre compuestos de fórmula (II) se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 - Efecto del tiempo de tratamiento y el pH de la preparación con HCl 1 M sobre compuestos de fórmula (II)

Número de Ejemplo	Tiempo de tratamiento minutos	Preparación pH	Rendimiento %	XRF (espectrómetro XRF dispersivo de longitud de onda PW2400)		Método convencional
				Contenido de MgO %	Contenido de Fe ₂ O ₃ %	Análisis de P unido mmol/g
8	15	3	57	2,98	69,51	0,9
1	30	3	57	3,13	55,43	0,65
13	60	3	37			
9	15	4	49			0,77
2	30	4	43	3,98	61,24	0,84
14	60	4	43			0,69
10	15	5	36			0,73
3	30	5	34	5,72	60,17	0,81

Número de Ejemplo	Tiempo de tratamiento	Preparación	Rendimiento	XRF (espectrómetro XRF dispersivo de longitud de onda PW2400)		Método convencional
	minutos	pH	%	Contenido de MgO %	Contenido de Fe ₂ O ₃ %	Análisis de P unido mmol/g
15	60	5				0,69
11	15	6	72	22,54	42,09	0,74
4	30	6	63	18,74	43,28	0,86
16	60	6	51	14,18	55,09	0,76
12	15	8	90			0,6
6	30	8	90	26	32,13	0,64
17	60	8	81			0,59
A	sin tratamiento			28,46	30,22	0,71

Rendimiento de producto agotado (%) = (peso de producto agotado (g) / peso de material inicial (g)) x 100

- 5 Como puede apreciarse de los resultados en la Tabla 4, hay un periodo de tiempo de tratamiento óptimo a través del cual el magnesio puede eliminarse del compuesto mientras que se mantiene el hierro dentro de la estructura. Un tiempo de tratamiento de 30 minutos, usando un pH de la preparación de 4, produce un contenido de MgO del 3,98 % y 0,93 mmol/g de fosfato unido. El rendimiento para esta muestra fue del 43 %.
- Un periodo de tratamiento que es inferior a 15 minutos producirá menos magnesio que se agota del compuesto del que se desea, produciendo pequeñas mejoras en la unión de fosfato.
- 10 Además, periodos de tratamiento prolongados de 60 minutos o más hacen que el propio compuesto agotado en Mg se degrade, produciendo una pérdida de rendimiento, además de una pérdida en la unión de fosfato.
- 15 Además, extremos de pH bajos y largos periodos de tratamiento tienden a producir la eliminación del hierro de la estructura del compuesto.
- Así, los datos en la Tabla 4 muestran que el tiempo de tratamiento óptimo dentro del intervalo de pH de 4 a 8 es 30 minutos. El tiempo de tratamiento óptimo a pH 3 es 15 minutos.
- 20 Sin embargo, será evidente para el experto en la materia que el tiempo de tratamiento óptimo variará dependiendo de las condiciones de tratamiento usadas, por ejemplo, variaciones en la cantidad de material de partida, tipo de ácido, concentración, pH de tratamiento, etc.

Tabla 5 - Composiciones y estructura como se mide por XRF y XRD

Número de Ejemplo	Compuestos metálicos mixtos	Método de agotamiento	% de rendimiento	Composición							Estructura medida por XRD
				% en peso de M^{2+} , O_3 medido por XRF	% en peso de Mg^{2+} medido por XRF	% en peso de CO_2 medido por Leco	% en peso de H_2O medido por cálculo	% en peso de Na_2O medido por XRF	% en peso de SO_3 medido por XRF		
Materiales de partida											
A	Mg_2Fe	M0		30,22	28,46	6,48	32,26	0,15	2,43		Hidrotalcita
B	Mg_2Fe calcinado	M0		46,63	44,94	0,52	3,59	0,30	4,02		no cristalina
C	Suspensión de Mg_2Fe	M0									
D	Torta húmeda de Mg_2Fe	M0		39,77	12,17	1,65	44,13	0,55	1,73		Hidrotalcita
E	Mg_4Fe	M0		18,00	35,52	2,23	37,58	1,61	5,06		Hidrotalcita
F	Mg_3Al	M0		24,86	15,00	1,91	57,96	0,00	2,85		Hidrotalcita
G	$Mg^{II}Fe^{III}$	M0		16,03	4,86	1,37	28,50	30,34	18,90		no cristalina
H	$FeOOH$ (Sigma)	M0									
I	Fe_2O_3 (Sigma)	M0									
J	Mezcla de $FeOOH/MgOH$	M0		59,28	31,80	0,00	8,88	0,00	0,04		
K	Mezcla de $FeOOH/MgOH$	M0		72,70	16,86	0,00	10,37	0,02	0,05		
L	Mezcla de Fe_2O_3/MgO	M0		67,38	33,38	0,00	0,00	0,00	0,06		
M	Mezcla de Fe_2O_3/MgO	M0		83,10	18,14	0,00	0,00	0,00	0,06		
N	$MgFe$ pH 5 prec.	M0		76,87	0,06	0,05	18,07	0,00	5,34		
O	$MgFe$ pH 10 prec.	M0		42,36	19,77	1,60	35,28	0,00	0,99		
P	$FeOOH$ (prec)	M0		72,31	0,02	1,74	20,59	0,00	5,34		

Número de Ejemplo	Compuestos metálicos mixtos	Método de agotamiento	% de rendimiento	Composición					Estructura medida por XRD	
				% en peso de $M^{2+}O_3$ medido por XRF	% en peso de $Mg^{2+}O$ medido por XRF	% en peso de CO_2 medido por Leco	% en peso de H_2O medido por cálculo	% en peso de Na_2O medido por XRF		% en peso de SO_3 medido por XRF
Materiales de partida										
Q	Carbonato de lantano	M0								
R	sevelámero	M0								
Materiales agotados en Mg										
1	A	M1	57	55,43	3,13	0,08	36,69	0,00	4,67	no cristalina
2	A	M2	43	61,24	3,98	0,19	31,94	0,03	2,62	no cristalina
3	A	M3	34	60,17	5,72	0,19	32,35	0,02	1,55	no cristalina
4	A	M4	63	43,28	18,74	5,40	30,95	0,00	1,63	Hidrotalcita
5	A	M5	79	36,01	24,44	1,52	36,34	0,00	1,69	Hidrotalcita
6	A	M6	90	32,13	26,00					Hidrotalcita
7	A	M7	94	31,34	28,04					Hidrotalcita
8	A	M8	57	69,51	2,98					
9	A	M9	49							
10	A	M10	36							
11	A	M11	72	42,09	22,54	5,45	28,34	0,00	1,58	
12	A	M12	90							
13	A	M13	37							
14	A	M14	43							
15	A	M15	90							

Número de Ejemplo	Compuestos metálicos mixtos	Método de agotamiento	% de rendimiento	Composición						Estructura medida por XRD
				% en peso de $M^{3+}_2O_3$ medido por XRF	% en peso de $Mg^{2+}O$ medido por XRF	% en peso de CO_2 medido por Leco	% en peso de H_2O medido por cálculo	% en peso de Na_2O medido por XRF	% en peso de SO_3 medido por XRF	
Materiales de partida										
16	A	M16	51	55,09	14,18	3,97	25,10	0,00	1,66	
17	A	M17	81							
18	A	M18	51	51,46	0,61					no cristalina
19	A	M19	53	49,07	2,03					no cristalina
20	A	M20	58	46,81	7,68					no cristalina
21	A	M21	81	32,27	19,29					Hidrotalcita
22	A	M22	99	29,15	27,16	1,39	41,01	0,30	0,99	Hidrotalcita
23	A	M23	96	28,23	26,91	1,50	42,33	0,29	0,74	Hidrotalcita
24	A	M24	96	29,12	27,94	1,55	40,26	0,32	0,81	Hidrotalcita
25	A	M25	48							
26	A	M26	49							
27	A	M27	58							
28	A	M28	77							
29	A	M29	86							
30	A	M30								
31	A	M31								
32	A	M32								
33	A	M33	42							
34	A	M34	79							
35	A	M35	90							

Número de Ejemplo	Compuestos metálicos mixtos	Método de agotamiento	% de rendimiento	Composición						Estructura medida por XRD
				% en peso de $M^{3+}_2O_3$ medido por XRF	% en peso de $Mg^{2+}O$ medido por XRF	% en peso de CO_2 medido por Leco	% en peso de H_2O medido por cálculo	% en peso de Na_2O medido por XRF	% en peso de SO_3 medido por XRF	
Materiales de partida										
36	A	M36	3							
37	A	M37	30							
38	A	M38	44							
39	A	M39	55							
40	A	M40	89							
41	A	M41								
42	A	M42								
43	B	M1	55	49,37	5,60	0,03	41,96	0,01	3,03	
44	B	M3	60	65,42	10,95	0,16	21,30	0,05	2,12	
45	B	M6	78	54,57	19,31	3,51	21,15	0,00	1,46	
46	B	M8	55							
47	B	M10	64	46,36	10,68	2,70	38,94	0,03	1,29	
48	B	M12	82	54,40	23,40	3,70	18,31	0,11	0,08	
49	B	M13	57	56,53	9,16	0,44	30,20	0,02	3,65	
50	B	M15	58	59,40	8,35	1,01	28,87	0,01	2,36	
51	B	M17	72	49,89	15,61	2,97	30,25	0,02	1,26	
52	C	M25								
53	C	M26								
54	C	M27								
55	C	M28								
56	C	M29								

Número de Ejemplo	Compuestos metálicos mixtos	Método de agotamiento	% de rendimiento	Composición						Estructura medida por XRD
				% en peso de $M^{3+}_2O_3$ medido por XRF	% en peso de $Mg^{2+}O$ medido por XRF	% en peso de CO_2 medido por Leco	% en peso de H_2O medido por cálculo	% en peso de Na_2O medido por XRF	% en peso de SO_3 medido por XRF	
Materiales de partida										
57	D	M25		47,02	4,37	0,18	38,86	0,04	9,53	
58	D	M26		46,67	7,15	0,25	39,52	0,11	6,30	
59	D	M27		38,29	11,55	0,96	45,79	0,05	3,36	
60	D	M28		31,77	24,23	1,53	40,84	0,04	1,59	
61	D	M29		23,53	31,13	1,80	41,43	0,04	2,07	
62	E	M1		49,24	4,21	0,04	36,82	0,17	9,52	
63	E	M2		47,36	4,38	0,06	41,75	0,19	6,26	
64	E	M3		57,03	8,77	0,44	29,35	0,36	4,05	
65	E	M4								
66	E	M5		38,43	11,57	0,64	47,56	0,23	1,57	
67	E	M6								
68	E	M7								
69	F	M2								
70	F	M4		31,06	18,36	0,87	43,24	2,71	3,76	
71	F	M6		30,42	21,34	1,73	33,84	2,47	10,20	
72	F	M21		28,58	18,05	0,87	44,97	2,42	5,11	
73	F	M33		26,80	16,91	6,45	43,93	3,76	2,15	
74	F	M35		31,24	18,74	2,92	38,05	2,92	6,13	
75	G	M2								
76	G	M4								
77	Q	M2								

Número de Ejemplo	Compuestos metálicos mixtos	Método de agotamiento	% de rendimiento	Composición						Estructura medida por XRD
				% en peso de $M^{3+}_2O_3$ medido por XRF	% en peso de $Mg^{2+}O$ medido por XRF	% en peso de CO_2 medido por Leco	% en peso de H_2O medido por cálculo	% en peso de Na_2O medido por XRF	% en peso de SO_3 medido por XRF	
Materiales de partida										
78	Q	M4								
79	R	M2								
80	R	M4								
81	A	M43	24	64,32	0,48	0,06	32,36	0,00	2,78	no cristalina
82	A	M44	36	81,28	0,72	0,13	15,46	0,00	2,41	no cristalina
83	A	M45	45	74,34	7,98	0,95	16,26	0,00	0,47	no cristalina
84	A	M46	82	35,68	27,96	1,77	33,27	0,00	1,32	Hidrotalcita
85	A	M47	60	37,26	0,44	0,15	61,61	0,00	0,54	no cristalina
86	A	M48	60	63,94	0,8	0,26	34,08	0,00	0,92	no cristalina
87	A	M49	60	63,3	0,84	0,26	34,69	0,00	0,91	no cristalina
88	A	M50	66	32,4	0,44	0,17	66,73	0,00	0,26	no cristalina
89	A	M51	66	46,38	0,62	0,24	52,43	0,00	0,33	no cristalina
90	A	M52	66	69,64	0,94	0,37	28,58	0,00	0,47	no cristalina
91	A	M53	33	82,78	1,26	0,23	14,80	0,00	0,93	no cristalina
92	A	M54	33	85,18	1,34	0,18	12,35	0,00	0,95	no cristalina
93	A	M55	33	85,08	1,32	0,15	12,49	0,00	0,96	no cristalina
94	A	M56	67	49,62	1,08	0,25	48,45	0,00	0,60	
95	A	M57	39	75,02	1,02	0,03	22,13	0,03	1,77	

Puede observarse de los resultados de la Tabla 5 que los métodos de agotamiento que utilizan un bajo pH de la preparación (3 - 5) tienden a producir compuestos que tienen una estructura no cristalina. Los métodos de agotamiento que utilizan un pH de la preparación superior a 5 tienden a producir compuestos que tienen una estructura de hidrotalcita. Los resultados de la Tabla 5 también se representan gráficamente en la Figura 5.

5

Tabla 6 Efecto del lavado

Número de Ejemplo	Volumen de agua de lavado	Preparación	XRF (espectrómetro XRF dispersivo de longitud de onda PW2400)		Método convencional (1a)		Método representativo (1b)	
	ml	pH	Contenido de MgO %	Contenido de Fe ₂ O ₃ %	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g
1	600	3	3,13	55,43	0,65	0,58	0,25	0,08
43	3000	3	0,48	64,32	0,94	0,06	0,96	0,08
2	600	4	3,98	61,24	0,84	0,17	0,86	0,25
44	3000	4	0,72	81,28	0,75	0,04	0,91	0,09
3	600	5	5,72	60,17	0,81	0,19	0,90	1,19
45	3000	5	7,98	74,34	0,62	0,06	0,99	1,50
5	600	7	24,44	36,01	0,75	0,19	1,02	4,00
46	3000	7	27,96	35,68	0,50	0,12	0,99	6,00

El efecto de aumentar el volumen de agua de lavado sobre la composición del material agotado es más evidente a un menor pH de la preparación. El contenido de MgO indica que el producto contiene un porcentaje significativo de sales de magnesio, producidas durante el agotamiento. El lavado con 3 l produce un producto agotado significativamente más puro. El método representativo indica que la capacidad de unión de fosfato aumenta con mayores volúmenes de agua de lavado. El efecto del lavado aumentado se demuestra especialmente por los resultados obtenidos mediante el método convencional.

10

Tabla 7 Efecto del método de adición de ácido

Número de Ejemplo	Método de adición de ácido	XRF (espectrómetro XRF dispersivo de longitud de onda PW2400)		Método convencional (1a)		Método representativo (1b)	
		Contenido de MgO %	Contenido de Fe ₂ O ₃ %	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g
94	Total (I)	1,08	49,62	0,84	0,00	0,97	0,16
95	Lenta (II)	1,02	75,02	0,79	0,04	0,97	0,14

(I) Adición de ácido total 825 ml de HCl 1M a 0 minutos

(II) Adición de ácido lenta, tasa 10 ml/min durante los primeros 40 minutos, luego 5 ml/min durante 20 min adicionales, luego 2,5 ml/min durante los 10 minutos restantes, tiempo de adición total 70 min

Los datos indican que la adición de ácido lenta afecta la constitución del material agotado. El contenido de óxido de hierro aumenta aproximadamente el 25 % en peso/peso. Esto también muestra que el método de adición de ácido total produce productos con impurezas debido a las condiciones de pH extremadamente bajo logradas por la repentina adición de una gran cantidad de ácido. Como resultado, la capacidad de unión de fosfato se reduce y la liberación de magnesio aumenta en el método representativo.

20

Tabla 8 Efecto del método de secado

Número de Ejemplo	Tiempo de secado h	Temperatura de secado °C	XRF (espectrómetro XRF dispersivo de longitud de onda PW2400)		Método convencional	
			Contenido de MgO %	Contenido de Fe ₂ O ₃ %	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g
85	1,5	40	0,44	37,26	0,44	0,00
88	1,5	80	0,44	32,4	0,46	0,00
91	1,5	120	1,26	82,78	0,66	0,00
86	3	40	0,8	63,94	0,66	0,00
89	3	80	0,62	46,38	0,57	0,00
92	3	120	1,34	85,18	0,62	0,00
87	4	40	0,84	63,3	0,66	0,00
90	4	80	0,94	69,64	0,58	0,00
93	4	120	1,32	85,08	0,62	0,00

Los datos indican que la temperatura de secado óptima es 40 °C durante 3 h, estas condiciones producen la mejor unión de fosfato y liberación de magnesio. Altas temperaturas de secado para el mismo periodo de tiempo producen compuestos con mayor contenido de MgO cuando se compara con el mismo material secado a menor temperatura.

Tabla 9 Determinación de la capacidad de unión de fosfato a diferente concentración

Número de Ejemplo	a (=M ^{III} / M ^{III} +M ^{II})	Método convencional 1a			Método representativo 1b (dosis 0,4 g)			Método representativo 1c (dosis 0,2 g)		
		Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g	Relación P unido: liberación de Mg	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g	Relación P unido: liberación de Mg	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g	Relación P unido: liberación de Mg
1	0,98	0,65	0,58	1,12	0,25	0,08	3,13	1,02	0,73	1,40
2	0,92	0,84	0,17	4,94	0,86	0,25	3,44	0,95	0,23	4,13
3	0,84	0,81	0,19	4,26	0,90	1,19	0,76	1,17	0,83	1,41
4	0,58	0,86	0,29	2,96	1,02	2,45	0,42	1,97	3,76	0,52
5	0,46	0,75	0,19	3,95	1,02	4,00	0,26	1,98	5,59	0,35
6	0,38	0,64	0,15	4,27				1,98	6,46	0,31
7	0,34	0,60	0,16	3,75						
A	0,34	0,71	0,17	4,18	0,99	6,18	0,16	1,99	6,58	0,30
H	1,00	0,24	0,00	-	0,81	0,05	16,2	0,85	0,05	17,0

El intervalo del valor 'a' deseado para el método convencional (0,60-0,99), método representativo 0,4 g (0,70-0,99), método representativo 0,2 g (0,80-0,99). El método de unión de Pi estándar da menores valores de liberación de magnesio debido a que el pH de la disolución no se mantiene y, por tanto, asciende desde el pH inicial de 4 hasta aproximadamente pH 9 dependiendo de las condiciones de agotamiento usadas. A altas condiciones de pH se reduce la liberación de Mg.

5

Tabla 10 Unión de Pi y liberación de magnesio determinada en el modelo de tubo GI

Número de Ejemplo	a (=M ^{III} / M ^{III} +M ^{II})	Análisis de P unido mmol/g	Liberación de Mg mmol/g	Relación P unido: liberación de Mg	Valor de p de la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni de P unido	Valor de p de la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni de liberación de Mg
A	0,34	136	33	4,12	-	-
2	0,98	83	9,0	9,22	A v 2, NS	A v 2, 0,0001
5	0,39	92	23	4,00	A v 5, NS 2 v 5, NS	A v 5, 0,0001 2 v 5, NS

* Los valores son la media de 4 experimentos, NS = no significativo

Se observó un aumento global en la unión de fosfato usando este modelo de prueba gástrica más apropiado. A partir de esta tabla puede llegarse a la conclusión de que existe un mayor grado de variación en la unión de fosfato y liberación de magnesio en el modelo de tubo GI que por el método estándar o representativo 1a o 1b. El agotamiento a pH bajo (que proporciona el compuesto de a = 0,98), la liberación de magnesio fue significativamente menos y la capacidad de unión de fosfato se mantuvo, mientras que el agotamiento a mayor pH (que proporciona el compuesto de a = 0,39) una capacidad de unión de fosfato similar fue evidente, pero con una mayor liberación de magnesio. No se probaron otras variaciones, pero esto proporciona una confirmación del principio de que el agotamiento de Mg produce baja liberación de magnesio mientras que se mantiene la capacidad de unión de fosfato. Usando una prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni (columnas 5 y 6) no hubo diferencia estadística en la capacidad de unión de fosfato entre los Ejemplos A, 2 ó 5 (p<0,05, NS). Sin embargo, hubo una diferencia estadística en la liberación de magnesio entre los Ejemplos A y 2 y entre los Ejemplos A y 5 (p<0,0001 para ambos), pero no hubo una diferencia estadística entre los Ejemplos 2 y 5 (p<0,5, NS).

10

15

20

La Figura 1 muestra "a" en función de la unión de fosfato medida por 2 métodos de unión.

25

El método convencional (Método de prueba 1a) es un método de unión de fosfato estándar.

El método representativo (Método de prueba 1b) es un método elegido para imitar más estrechamente las condiciones del estómago.

30

Ambos métodos mostraron unión de fosfato elevada o mantenida en función de "a" hasta 0,95.

Ambos métodos muestran disminución de la unión de fosfato entre "a" =0,95 y 1,0 que puede explicarse por la disolución del compuesto tras la exposición a pH ácido bajo extremo y tiempo.

35

La Figura 2 muestra "a" en función del magnesio liberado (del aglutinante de fosfato). Se prefiere tener menos liberación de magnesio.

El método convencional (Método de prueba 1a) es un método de análisis de liberación de magnesio estándar (medido al mismo tiempo y equipo/método que con la unión de fosfato estándar).

40

El método representativo (Método de prueba 1b) es un método elegido para imitar más estrechamente las condiciones del estómago.

El método convencional muestra un nivel de liberación de magnesio relativamente constante debido a que en este método de prueba se deja que el pH suba de pH 4 a 9, en el que la liberación de magnesio es menos significativa.

45

El método representativo muestra que la liberación de Mg disminuye a medida que aumenta "a". Con este método de prueba el pH se mantiene constante (a pH 3), produciendo ataque más ácido sobre la estructura. Por consiguiente, con esta prueba hay una mayor tendencia a liberar magnesio, cuando no está agotado, que en el método de prueba estándar.

50

Conclusión de la Figura 1 y 2 combinadas

5 Cuando se combinan los datos de la Figura 1 y 2 fue sorprendente encontrar que la eliminación de magnesio del compuesto metálico mixto produjo un nuevo compuesto metálico mixto agotado en magnesio indicado por el aumento del valor de "a" por encima 0,35 que no mostró una reducción de la unión de fosfato mientras que disminuían simultáneamente las posibilidades de liberación de magnesio durante el proceso de unión de fosfato, en particular bajo condiciones más gástricas (estómago) del método representativo 1b.

El material sin tratar normalmente tiene el valor de "a" = 0,35.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende

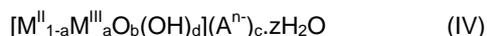
5 (a) un compuesto metálico mixto según la fórmula (I)



10 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente; y
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 el compuesto contiene al menos un anión n-valente A^{n-} tal que el compuesto es de carga neutra y el
 compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del
 compuesto metálico mixto después del secado; y

15 (b) un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto metálico mixto de fórmula (IV)



20 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y
 A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 25 $0 \leq b \leq 2$,
 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la
 fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y
 $0 \leq d \leq 2$.
 $0 < z \leq 5$.

30 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que $b=0$.

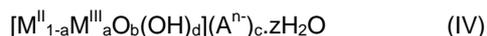
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto metálico
 mixto tiene uno o ambos de un tamaño de partícula d_{90} inferior a 200 micrómetros y un área superficial superior a
 35 $10 \text{ m}^2/\text{g}$.

5. Un compuesto metálico mixto para su uso como un medicamento, en el que el compuesto metálico mixto es de
 fórmula (I)



40 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente; y
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 45 el compuesto contiene al menos un anión n-valente A^{n-} tal que el compuesto es de carga neutra y el
 compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto
 metálico mixto después del secado.

6. Un compuesto metálico mixto para su uso como un medicamento según la reivindicación 5, en el que el
 50 compuesto metálico mixto de fórmula (IV)



55 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y
 A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 $0 \leq b \leq 2$,
 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la
 60 fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y
 $0 \leq d \leq 2$.
 $0 < z \leq 5$.

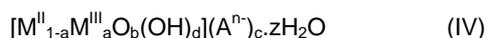
7. Uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una
 65 cualquiera de hiperfosfatemia, insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia no

tratada aguda, enfermedad renal crónica y sobremedicación de sales de fosfato, en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (I)



- 5 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente; y
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 10 el compuesto contiene al menos un anión n-valente A^{n-} tal que el compuesto es de carga neutra y el compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto metálico mixto después del secado.

8. Un uso según la reivindicación 7, en el que el compuesto metálico mixto de fórmula (IV)



- 15 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y
 A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;
 20 $0,98 > a \geq 0,7$;
 $0 \leq b \leq 2$;
 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y
 $0 \leq d \leq 2$
 25 $0 < z \leq 5$.

9. El uso según la reivindicación 8, en el que $b=0$.

10. Un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el compuesto metálico mixto tiene uno o
 30 ambos de un tamaño de partícula d_{90} inferior a 200 micrómetros y un área superficial superior a $10 \text{ m}^2/\text{g}$.

11. Un compuesto metálico mixto de fórmula (III)



- 35 en la que M^{II} es Mg (II);
 M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y
 A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;
 $0,98 > a \geq 0,7$;
 40 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - d - cn = 0$; y
 $\sum cn < 0,9a$;
 $0 \leq d \leq 2$;
 $0 < z \leq 5$
 45 y el compuesto metálico mixto comprende menos del 15 % de sales solubles en agua en peso del compuesto metálico mixto después del secado.

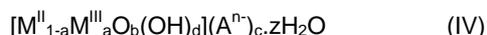
12. Un compuesto metálico mixto según la reivindicación 11, en el que $0,95 > a > 0,7$.

- 50 13. Un compuesto metálico mixto según la reivindicación 11, en el que $0,9 > a > 0,7$.

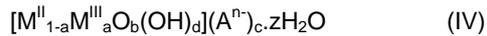
14. Un compuesto metálico mixto según la reivindicación 11, en el que $0,85 > a > 0,7$.

15. Un compuesto metálico mixto según una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 u 11 a 14, en el que el
 55 compuesto metálico mixto tiene uno o ambos de un tamaño de partícula d_{90} inferior a 200 micrómetros y un área superficial superior a $10 \text{ m}^2/\text{g}$.

16. Un proceso para la producción de un compuesto metálico mixto agotado en magnesio de fórmula (IV)



- 60 en la que $0,98 > a \geq 0,7$;
 comprendiendo el proceso las etapas de:
 65 a) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV)



en la que $0 < a \leq 0,4$;

con un ácido, un agente quelante o una mezcla de los mismos; y

b) opcionalmente someter el compuesto resultante a tratamiento térmico

5 en la que M^{II} es Mg (II);

M^{III} es al menos un metal trivalente seleccionado de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III); y

A^{n-} es al menos un anión n-valente y en el que al menos un anión es carbonato;

$0 \leq b \leq 2$;

10 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula $2 + a - 2b - d - cn = 0$; y

$0 \leq d \leq 2$;

$0 < z \leq 5$.

17. Una composición farmacéutica que comprende

15

(a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, y

(b) un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto metálico mixto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 para su uso como un medicamento.

20

19. Uso de un compuesto metálico mixto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una cualquiera de hiperfosfatemia, enfermedad metabólica de los huesos, síndrome metabólico, insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia no tratada aguda, enfermedad renal crónica (ERC), problemas de los huesos graves, calcificación de tejido blando, hiperparatiroidismo secundario, sobremedicación de sales de fosfato y otras afecciones que requieren control de la absorción de fosfato.

25

20. Una dosis unitaria que comprende una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 17, o un compuesto metálico mixto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 u 11 a 15.

30

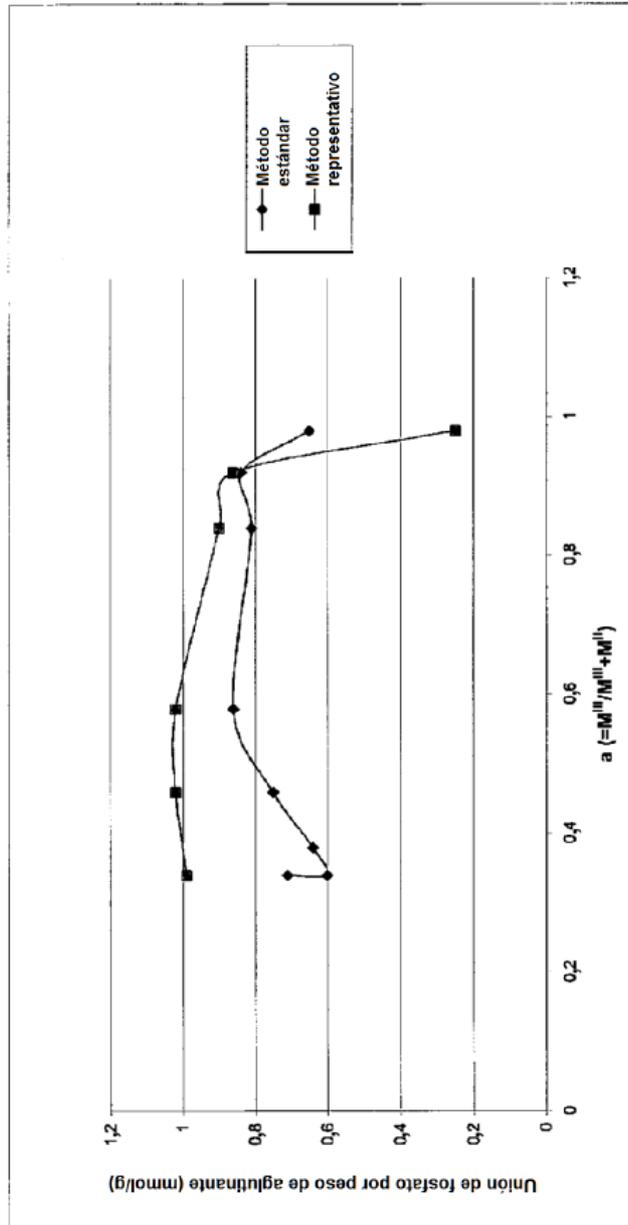


Figura 1

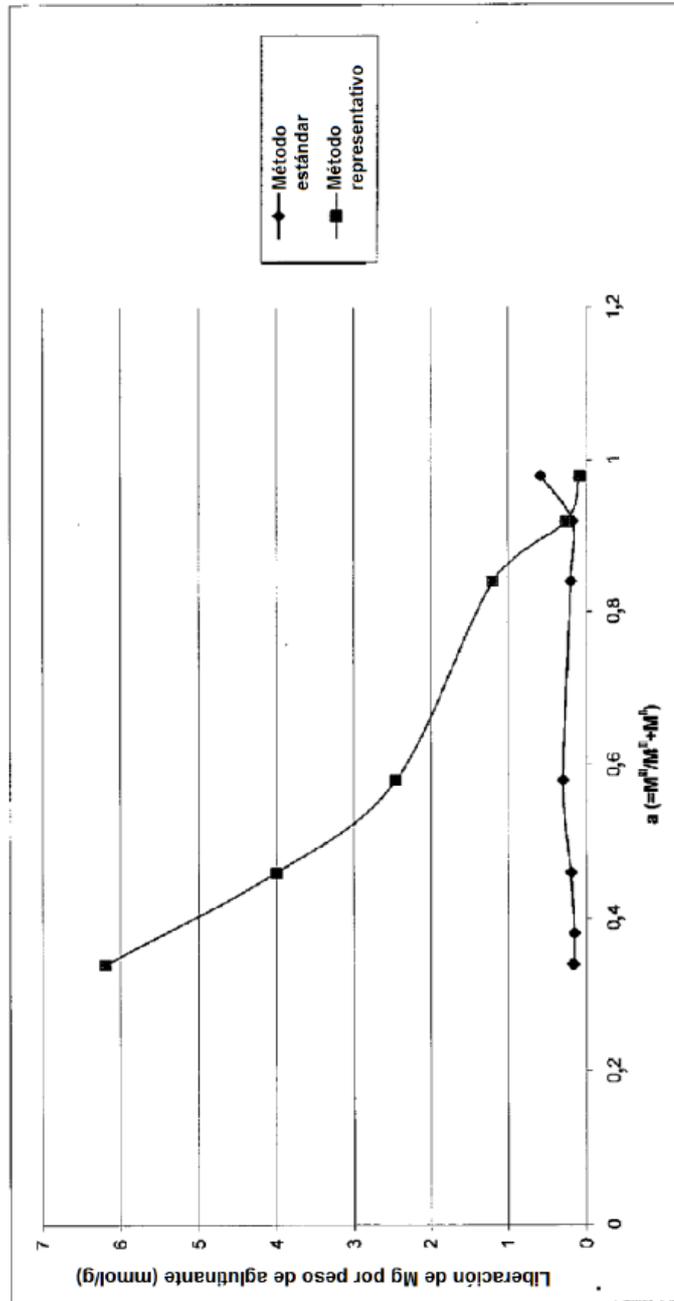


Figura 2