

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 523**

51 Int. Cl.:

A61K 33/30 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2008 E 08859116 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2233146**

54 Título: **Agente terapéutico para la úlcera**

30 Prioridad:

10.12.2007 JP 2007318529

30.04.2008 JP 2008118043

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

24.09.2015

73 Titular/es:

KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

(100.0%)

305 YASHIMANISHI-MACHI

TAKAMATSU-SHI KAGAWA-KEN 761-0113, JP

72 Inventor/es:

KATSUKI, KEIKO y

OKADA, AKIRA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 546 523 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

Agente terapéutico para la úlcera

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente para el tratamiento de la úlcera que contiene una hidrotalcita compuesta en forma de partículas como componente eficaz. Más en particular, la invención se refiere a un nuevo agente para el tratamiento de la úlcera que usa una hidrotalcita compuesta en forma de partículas que contiene zinc como componente eficaz que tiene un efecto excelente para el tratamiento de la úlcera.

Técnica anterior

Los agentes para el tratamiento de la úlcera se han venido estudiando desde hace tiempo y se han desarrollado numerosos tipos de productos. La úlcera péptica está causada por una elevada acidez del ácido en el estómago, la excitación acelerada del nervio autónomo, la interrupción de la circulación sanguínea en las paredes del estómago, el estrés, etc. Como agentes antiulcerosos, se han estado usando un agente protector de la membrana mucosa y un inhibidor del factor agresivo para inhibir la secreción de ácido en el estómago, tal como un bloqueador H_2 y un inhibidor de la bomba de protones. Como agentes antiulcerosos modernos, se han venido conociendo un bloqueador H_2 que contiene un reducido número de gránulos y un inhibidor de la bomba de protones que inhibe la formación de un superóxido granular (documento no de patente 1). En años recientes, además, se ha prestado atención a la acción de cicatrización de heridas del zinc (Zn), y se ha desarrollado un agente para el tratamiento de la úlcera mediante la mezcla de un material orgánico con zinc (Zn). Por ejemplo, se ha desarrollado un aceptor de histamina H_2 utilizando una característica tal que un complejo de zinc (Zn) se puede incorporar fácilmente, así como un complejo cimetidina/zinc obtenido mediante la mezcla de la cimetidina de un antagonista con zinc (documento de patente 1).

La mayoría de estos agentes para el tratamiento de la úlcera son materiales orgánicos que pueden repercutir en la seguridad del cuerpo humano.

Como agente inorgánico para el tratamiento de la úlcera, se han estado usando hidrotalcitas en forma de partículas sintéticas que son antiácidos gástricos (documento de patente 2 y documento de patente 3). Se ha dicho que las hidrotalcitas en forma de partículas sintéticas son antiácidos gástricos medicinales ideales.

La hidrotalcita en forma de partículas sintética que es un antiácido gástrico también es eficaz como agente para el tratamiento de la úlcera, y el método para su preparación se ha descrito en las memorias descriptivas de patentes de Estados Unidos (documento de patente 4 y documento de patente 5). La hidrotalcita en forma de partículas se representa normalmente mediante la fórmula química $Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$. Cuando se usa como agente para el tratamiento de la úlcera, sin embargo, la hidrotalcita en forma de partículas convencional se debe usar internamente durante largos periodos de tiempo lo que ocasiona con frecuencia daños en la membrana mucosa de las paredes internas del estómago.

[Documento no de patente 1] *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 45, N° 9, pp. 1786-1791 (septiembre, 2000)

[Documento de patente 1] JP-A-6-49035

45 [Documento de patente 2] JP-B-46-2280

[Documento de patente 3] JP-B-50-30039

[Documento de patente 4] Patente de Estados Unidos N° 3539306

[Documento de patente 5] Patente de Estados Unidos N° 3650704

50 En otro orden de cosas, el documento JP2006131581 describe un disgregante para un producto moldeado que comprende un compuesto de hidrotalcita de fórmula $(M^{2+})_{1-x}(M^{3+})_x(OH)_2(SO_4)_{0,5cx} \cdot mH_2O$ donde $0 < x < 0,6$ y $0 = m < 2$.

Divulgación de la invención

55

Problemas que ha de resolver la invención:

La hidrotalcita en forma de partículas funciona como un excelente agente para el tratamiento de la úlcera pero se debe usar internamente durante largos periodos de tiempo lo que ocasiona con frecuencia daños en la membrana mucosa de las paredes internas del estómago tras usarla internamente durante largos periodos de tiempo. Por tanto, se desea una mejora adicional desde el punto de vista de la protección de las paredes internas del estómago. Es, por tanto, un objeto de la presente invención proporcionar una hidrotalcita compuesta en forma de partículas mejorada eficaz para su uso como agente para el tratamiento de la úlcera que tenga un efecto excelente para el tratamiento de la úlcera cuando se usa internamente incluso durante cortos periodos de tiempo sin dañar la membrana mucosa de las paredes internas del estómago.

65

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han continuado el estudio para mejorar la hidrotalcita en forma de partículas en un intento de conseguir el objeto anterior. Como resultado, los inventores han descubierto que una hidrotalcita compuesta en forma de partículas que comprende la hidrotalcita en forma de partículas que contiene zinc (Zn) en una cantidad muy pequeña y particular como solución sólida, exhibe una excelente acción para el tratamiento de la úlcera sin dañar la membrana mucosa de las paredes internas del estómago. Concretamente, se descubrió que se puede proporcionar una hidrotalcita compuesta en forma de partículas que es un agente para el tratamiento de la úlcera que ofrece un efecto inmediato sin efectos secundarios comparado con los agentes convencionales para el tratamiento de la úlcera.

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención contiene zinc en una cantidad predeterminada como solución sólida. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas es un compuesto en el que el zinc sustituye parte del magnesio de la hidrotalcita en forma de partículas convencional que no contiene zinc. Debido al zinc contenido como solución sólida, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas consigue el efecto para el tratamiento de la úlcera. Este hecho resultará obvio a partir de los ejemplos comparativos descritos más adelante. En los ejemplos comparativos descritos más adelante, la hidrotalcita en forma de partículas ($Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$) que no contenía zinc se mezcló con óxido de zinc (ZnO), y se administró por vía oral. Sin embargo, el efecto terapéutico debido al óxido de zinc (ZnO) no se reconoció prácticamente.

En el caso de la úlcera de estómago debida a un exceso de estrés, la concentración de zinc (Zn) en la sangre disminuye debido al estrés. Esto se debe a que una proteína denominada metalotioneína se forma en grandes cantidades en el hígado debido al estrés la cual usa, sin embargo, zinc en grandes cantidades. Por tanto, el zinc (Zn) de la sangre se acumula en el hígado, y la concentración de zinc en la sangre disminuye y no puede ser suministrado suficientemente al estómago. Esto da como resultado una disminución de la concentración del zinc de la sangre que suprime la existencia de la úlcera. Se considera que la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención que se usa internamente no sólo cicatriza la herida en la membrana mucosa de las paredes internas del estómago, sino que también se descompone en el estómago debido al ácido del estómago, permitiendo que el zinc (Zn) sea absorbido de modo efectivo por la sangre, contribuyendo a aumentar la concentración de zinc (Zn) en el hígado y en la sangre, de modo que se suministra zinc (Zn) al estómago para ayudar a la cicatrización de la úlcera.

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención, además, colabora en el suministro de zinc que es uno de los minerales esenciales para el cuerpo humano. En años recientes hay tendencia a suministrar escasamente el zinc, que es uno de los minerales esenciales.

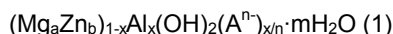
La escasez de zinc disminuye el sentido del gusto o la inmunidad. En el caso de las mujeres embarazadas, en particular, el zinc del cuerpo migra al feto, causando una escasez de zinc y una disminución de la inmunidad. Se ha informado también de que la escasez de zinc induce a la depresión. Si un niño nace con escasez de zinc, se observan con frecuencia en el niño ondas cerebrales de un estado depresivo y, recientemente, se ha descubierto que no se sintetizan las proteínas que forman las células cerebrales, afectando de un modo negativo a las capacidades del aprendizaje y la memorización. Se ha informado también de anemias debidas a una deficiencia de zinc. Existe también un informe indicando que aproximadamente un 48 % de las mujeres anémicas sufrían una deficiencia de zinc.

Se puede proporcionar una cantidad muy pequeña de zinc, que es probable que sea escasamente suministrado al cuerpo humano, mediante una hidrotalcita compuesta en forma de partículas obtenida mediante disolución sólida del zinc en la hidrotalcita en forma de partículas. Se puede decir, por tanto, que la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención es un nuevo agente para el tratamiento de la úlcera que tiene efecto en el tratamiento de la úlcera péptica y también efecto en el suministro de zinc.

Concretamente, los presentes inventores han descubierto que la hidrotalcita compuesta en forma de partículas obtenida mediante disolución sólida de una cantidad muy pequeña de iones de zinc, que son relativamente económicos y no tóxicos o relativamente poco tóxicos, en la hidrotalcita en forma de partículas, es muy eficaz en el tratamiento de la úlcera de estómago y también es eficaz en el suministro del zinc (Zn) como mineral, y han llegado, por tanto, a la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan los agentes siguientes para el tratamiento de la úlcera y el uso de los mismos.

(1) Una hidrotalcita compuesta en forma de partículas representada por la siguiente fórmula (1)



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

$0,18 \leq x \leq 0,4$, $0,1 \leq a < 1$, $0 < b \leq 0,5$, $0 \leq m < 1$, para su uso en el tratamiento de la úlcera.

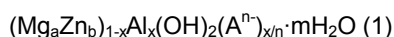
- (2) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde A^{n-} en la fórmula (1) es CO_3^{2-} o SO_4^{2-} .
- (3) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde A^{n-} en la fórmula (1) es CO_3^{2-} .
- (4) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde x en la fórmula (1) cumple $0,2 \leq x \leq 0,35$.
- (5) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde b en la fórmula (1) cumple $0,0005 \leq b \leq 0,2$.
- (6) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde b en la fórmula (1) cumple $0,005 \leq b \leq 0,1$.
- (7) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde a en la fórmula (1) cumple $0,2 \leq a \leq 0,9$.
- (8) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para su uso en el tratamiento de la úlcera péptica en mamíferos.
- (9) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para su uso en el tratamiento de la úlcera péptica en humanos.
- (10) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para su uso en el tratamiento de la úlcera de estómago o la úlcera de duodeno en humanos.
- (11) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde la hidrotalcita compuesta en forma de partículas está en una forma que se puede administrar por vía oral.
- (12) La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior, donde la hidrotalcita compuesta en forma de partículas está en forma de un comprimido o un agente de suspensión, conteniendo dicho comprimido o dicho agente de suspensión la hidrotalcita compuesta en forma de partículas como componente eficaz.
- (13) Un agente granular o un agente granular fino que contiene la hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en el apartado (1) anterior como componente eficaz para un uso tal y como se describe en el apartado (1) anterior.
- (14) Uso de una hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en uno cualquiera de los apartados (1) a (7) anteriores para preparar un medicamento para su uso en el tratamiento de la úlcera.
- (15) Uso de acuerdo con el apartado (14) anterior donde el medicamento es para su uso en un tratamiento tal y como se describe en uno cualquiera de los apartados (8) a (10) anteriores y/o está en una forma tal y como se describe en uno cualquiera de los apartados (11) a (13) anteriores.

Efecto de la invención:

La presente invención proporciona una hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso en el tratamiento de la úlcera, tal como la úlcera péptica. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas es una hidrotalcita en forma de partículas sintética que contiene una cantidad predeterminada de zinc (Zn) como solución sólida, y se representa mediante la anterior fórmula (1). Cuando se administra por vía oral, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas actúa para cicatrizar rápidamente la úlcera péptica. El efecto de cicatrización de la misma se muestra de forma más inmediata que el de la hidrotalcita en forma de partículas que no contiene zinc, los efectos secundarios son pequeños, y causan muy poco daño a la membrana mucosa de las paredes internas del estómago y al intestino.

Mejor modo de llevar a cabo la invención:

Tal y como se ha descrito anteriormente, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención se representa mediante la siguiente fórmula (1),



donde A^{n-} es CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- , n es 1 o 2, y
 x , a , b y m son valores que cumplen las siguientes condiciones,
 $0,18 \leq x \leq 0,4$, $0,1 \leq a < 1$, $0 < b \leq 0,5$, $0 \leq m < 1$.

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención representada por la fórmula (1) es una hidrotalcita en forma de partículas que contiene a una cantidad pequeña de zinc (Zn) como solución sólida. Por tanto, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención es un compuesto que tiene la misma estructura cristalina que la hidrotalcita en forma de partículas, y exhibe el mismo patrón de difracción que la hidrotalcita en forma de partículas según se midió mediante el método de difracción de rayos X de polvo (véase la Tabla 1). Además, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención contiene zinc que se ha disuelto mediante disolución sólida en la hidrotalcita y no daña las paredes internas del estómago o las paredes internas del intestino incluso cuando se administra por vía oral.

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención tiene una estructura química representada mediante la anterior fórmula (1). La fórmula (1) se describirá ahora con más detalle. En la fórmula (1), A^{n-} es un anión que tiene una valencia de n , y es CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- y es, preferentemente, CO_3^{2-} o SO_4^{2-} y es, lo más preferentemente, CO_3^{2-} . Estos aniones pueden incluir dos tipos, por ejemplo, CO_3^{2-} y SO_4^{2-} , simultáneamente. Aquí, x cumple $0,18 \leq x \leq 0,4$ y es, preferentemente, $0,2 \leq x \leq 0,35$ y, más preferentemente, $0,24 \leq x \leq 0,3$. Además, b cumple $0 < b \leq 0,5$ y es, preferentemente, $0,0005 \leq b \leq 0,2$ y, en particular preferentemente, $0,005 \leq b \leq 0,1$. Además, a cumple $0,1 \leq a < 1$, y, más preferentemente, $0,2 \leq a \leq 0,9$ y, en particular, $0,3 \leq a \leq 0,8$. Además, m representa el contenido de agua en el cristal y cumple $0 \leq m < 1$ y, preferentemente, $0,1 \leq m < 1$.

La hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención es prácticamente no tóxica, y su LD50 es superior a 15.000 mg/kg (vía oral, rata).

El método de producción de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención es básicamente el mismo que el método conocido de producción de la hidrotalcita en forma de partículas (patente de Estados Unidos N° 3539306, por ejemplo). Aquí, el zinc (Zn) se añade al material de partida junto con una sal de magnesio y/o una sal de aluminio de modo que esté contenido en la misma como solución sólida. El zinc (Zn) se debe añadir en una cantidad predeterminada al material de partida, preferentemente, en forma de una sal soluble en agua tal como un nitrato, un sulfato o un cloruro, y las condiciones de reacción se seleccionan de aquellas en el intervalo descrito en la patente de Estados Unidos anterior.

El método de producción de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención comprende poner en contacto entre sí una solución acuosa que contiene, por ejemplo, sales de Mg, Zn y Al (nitrato, cloruro y sulfato) en las proporciones de los elementos metálicos que constituyen la hidrotalcita en forma de partículas deseada, una solución acuosa de carbonato de sodio ($Na_2CO_3/Al = 0,35$ a $0,75$) y una solución acuosa de hidróxido de sodio, de modo que precipiten conjuntamente mientras se mantiene el pH de la solución de reacción de 10 a 10,5 con la solución acuosa de hidróxido de sodio. La reacción se lleva a cabo de temperatura ambiente a 100 °C. El producto de reacción se puede usar como tal o se puede lavar, y la suspensión del mismo (sistema acuoso) se puede someter a una reacción hidrotérmica a una temperatura de 70 a 200 °C durante de 0,5 a 24 horas.

Si bien no hay ninguna limitación particular de la forma de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención, es ventajoso si las partículas tienen un tamaño medio de partículas secundarias de 0,1 a 20 μm y, preferentemente, de 0,2 a 10 μm según se midió mediante el método de dispersión por difracción láser, y se desea que las partículas tengan un área de superficie específica BET de 5 a 30 m^2/g y, preferentemente, de 7 a 25 m^2/g .

Cuando se usa como agente para el tratamiento de la úlcera, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención se puede usar en cualquier forma tal como un polvo, un gránulo fino, un gránulo, un comprimido, una cápsula o una suspensión, y, si es necesario, se puede añadir un vehículo, un agente aglutinante, un disgregante y un lubricante a la misma.

Como agente aglutinante, se puede usar celulosa microcristalina o almidones. Como disgregante, se puede usar disgregantes de tipo almidón tal como el almidón de maíz, el almidón de patata, la dextrina, el hidroxipropil almidón, el almidón parcialmente en forma alfa, y el carboximetil almidón sódico, así como la croscarmelosa sódica, la croscarmelosa cálcica, la carmelosa sódica y el carboxi almidón sódico.

Cuando la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención se le va a dar forma de comprimidos, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas está contenida ventajosamente en una cantidad del 70 al 99,5 % en peso y, preferentemente, del 80 al 99 % en peso del peso total de los comprimidos. Además, los comprimidos pueden contener aditivos en cantidades del 0,1 al 30 % en peso, preferentemente, del 0,5 al 20 % en peso. Como aditivos en los comprimidos, se pueden ilustrar los agentes aglutinantes y disgregantes mencionados anteriormente, así como agentes edulcorantes, moderadores del sabor, perfumes, lubricantes, agentes colorantes y agentes de recubrimiento. Los comprimidos se pueden conformar en una forma tal como una forma redonda, una forma ovalada, una forma esférica, una forma de rosca o una forma de varilla.

El agente para el tratamiento de la úlcera de acuerdo con la invención es eficaz en la recuperación de tejidos, tal como la cicatrización de diversos tipos de úlceras en mamíferos. El agente para el tratamiento de la úlcera de acuerdo con la invención es en particular eficaz en el tratamiento de la úlcera péptica. Esto es, el agente de tratamiento para su uso de acuerdo con la invención exhibe un efecto inmediato en la recuperación de la úlcera en los órganos del sistema digestivo tales como la cavidad oral, el esófago, el estómago, el duodeno, el intestino delgado y el intestino grueso. En particular, el agente de tratamiento para su uso de acuerdo con la invención exhibe un destacado efecto terapéutico para las úlceras de estómago y duodeno. Esto se debe a que la hidrotalcita compuesta en forma de partículas contenida en el agente de tratamiento para su uso de acuerdo con la invención por sí misma es un excelente antiácido gástrico, que exhibe un efecto inmediato de neutralización del pH del ácido del estómago y que mantiene el efecto neutralizante, contribuyendo probablemente a la cicatrización de la úlcera.

El agente para el tratamiento de la úlcera de acuerdo con la invención es eficaz en diversos animales si son mamíferos. El agente para el tratamiento de la úlcera es eficaz no sólo en humanos sino también en animales domésticos tales como vacas, cerdos, ovejas y similares, así como en mascotas tales como perros, gatos y similares. En particular, el agente para el tratamiento de la úlcera exhibe un efecto excelente para el tratamiento de la úlcera péptica (especialmente, la úlcera de estómago y la úlcera de duodeno) en humanos.

5 Cuando se administra por vía oral, el agente para el tratamiento de la úlcera para su uso de acuerdo con la invención se administra en una cantidad, como hidrotalcita compuesta en forma de partículas, en un intervalo de 0,2 a 5 g y, preferentemente, de 1 a 4 g por adulto al día.

10 Dependiendo de los síntomas, sin embargo, la cantidad de administración se puede aumentar o disminuir más allá del intervalo anterior.

15 La invención se describirá ahora con más detalle por medio de ejemplos.

En los ejemplos, (a) métodos analíticos del Zn y As de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas, (b) tamaño medio de partículas secundarias, (c) área de superficie específica BET y (d) difracción de rayos X, todos representan los valores medidos por los métodos descritos a continuación. (a) Análisis de Zn y As (arsénico).

20 Medidos mediante el método de absorción atómica.

(b) Tamaño medio de partículas secundarias.

25 Medido mediante el método de dispersión por difracción láser.

Medido usando el medidor del perfil de tamaño de partícula MICROTRACK (X-100 HRA, fabricado por Nikkiso Co.).

30 Se añadieron gradualmente 70 mililitros de una solución de hexametáfosfato de sodio del 0,2 % p/v a 700 mg de un muestra en polvo y se dispersó con ondas ultrasónicas durante 3 minutos usando un homogeneizador ultrasónico, US-330T, fabricado por Nihon Seiki Seisakusho Co. Tras la dispersión con ondas ultrasónicas, la solución de dispersión se agitó inmediatamente usando un mini-agitador. Transcurrido un minuto desde el tratamiento con ondas ultrasónicas, se tomaron de 2,5 a 4,0 ml de la solución de dispersión y se añadieron al circulador de disolvente del medidor del perfil de tamaño de partícula MICROTRACK (X-100 HRA, fabricado por Nikkiso Co.) y, transcurrido un minuto, se midió su perfil de tamaño de partícula. Las mediciones se tomaron un total de dos veces, y mediante la medición se calculó un valor de la media aritmética del 50 % de los tamaños acumulados de partículas secundarias obtenidos para referirse al mismo como el tamaño medio de partículas secundarias de la muestra. (c) Área de superficie específica BET.

40 Medida mediante el método de adsorción usando nitrógeno líquido. (d) Método de medición de difracción de rayos X de polvo.

Ángulo $\text{CuK}\alpha$ (2θ): 5 a 65° , etapa; 0,02,
velocidad de barrido; 4° /min, voltaje de control; 40 KV,
corriente de control; 20 mA,

45 aparato; Sistema de difracción de rayos X RINT 2200V (fabricado por Rigaku Denki Co.).

Ejemplo 1.

50 Se prepararon una solución acuosa mixta {denominada solución A} de nitrato de magnesio con una concentración de 1,50 mol/l, nitrato de zinc con una concentración de $3,61 \times 10^{-3}$ mol/l y nitrato de aluminio con una concentración de 0,752 mol/l, una solución acuosa {solución B} de carbonato de sodio con una concentración de 0,45 mol/l, y una solución acuosa {solución C} de hidróxido de sodio con una concentración de 3,4 N. A continuación, usando una bomba dosificadora, la solución A, la solución B y la solución C se vertieron en un recipiente de reacción a tales velocidades de flujo que la relación de volumen de la solución A y la solución B era 1 y 1, y el valor de pH de la solución de reacción se ajustó con la solución C de modo que se mantuviera en un intervalo de 10 a 10,5, y la reacción se llevó a cabo a una temperatura de 40°C para formar un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó, se secó durante la noche a 110°C , se pulverizó y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado consistió en un lavado con agua y, después con ácido clorhídrico de 10^{-3} mol/l. La cantidad de ácido clorhídrico en ese momento era 30 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.

Composición: $\text{Mg}_{0,665}\text{Zn}_{0,0016}\text{Al}_{0,333}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_0,167 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

65 Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2. La Tabla 2 muestra también los resultados analíticos del arsénico (As) (lo mismo se aplica en adelante en el presente documento).

Ejemplo 2.

Se prepararon una solución acuosa mixta {denominada solución A} de nitrato de magnesio con una concentración de 1,20 mol/l, nitrato de zinc con una concentración de 0,754 mol/l y nitrato de aluminio con una concentración de 0,31 mol/l, una solución acuosa {solución B} de carbonato de sodio con una concentración de 0,45 mol/l, y una solución acuosa {solución C} de hidróxido de sodio con una concentración de 3,4 N. A continuación, la reacción se efectuó mediante el mismo método que el del ejemplo 1 para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición.

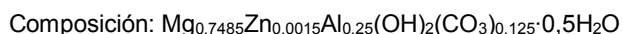
El lavado se efectuó usando agua y, después, una solución acuosa de ácido nítrico de 10^{-4} mol/l en una cantidad 30 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.



Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 3.

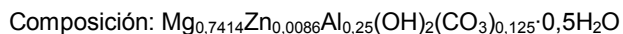
Se prepararon una solución acuosa mixta {solución A} de nitrato de magnesio con una concentración de 1,50 mol/l, nitrato de zinc con una concentración de $3,08 \times 10^{-3}$ mol/l y nitrato de aluminio con una concentración de 0,501 mol/l, una solución acuosa {solución B} de carbonato de sodio con una concentración de 0,30 mol/l, y una solución acuosa {solución C} de hidróxido de sodio con una concentración de 3,4 N. A continuación, la reacción se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1 para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El lavado consistió en un lavado con agua y, después, con ácido acético de 10^{-3} mol/l en una cantidad 30 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas.



Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 4.

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



Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 5.

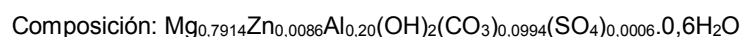
Se prepararon una solución acuosa mixta {solución A} de sulfato de magnesio con una concentración de 1,50 mol/l, sulfato de zinc con una concentración de $2,9 \times 10^{-3}$ mol/l y sulfato de aluminio con una concentración de 0,1879 mol/l, una solución acuosa {solución B} de carbonato de sodio con una concentración de 0,23 mol/l, y una solución acuosa {solución C} de hidróxido de sodio con una concentración de 3,4 N. A continuación, la reacción se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1, y la solución de reacción obtenida se filtró, se lavó con agua, se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio con una concentración de 0,1 mol/l y, posteriormente, se lavó con agua. A continuación, la solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico de 10^{-4} mol/l en una cantidad 40 veces mayor que el peso de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas. El producto de reacción se secó durante la noche a 40 °C, se pulverizó y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición.

Composición: $\text{Mg}_{0,7985}\text{Zn}_{0,0015}\text{Al}_{0,20}(\text{OH})_2(\text{CO}_3)_{0,0994}(\text{SO}_4)_{0,0006}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$

Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 6.

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



20 Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 7.

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



35 Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2. Además, la Tabla 1 muestra los picos característicos en un patrón de difracción de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas según se midió mediante el método de difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo 8.

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



55 Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 9.

60 Se prepararon 290 mililitros de una solución acuosa mixta {solución A} de cloruro de magnesio con una concentración de 1,20 mol/l, nitrato de zinc con una concentración de $4,82 \times 10^{-3}$ mol/l y sulfato de aluminio con una concentración de 0,20 mol/l, y una solución acuosa mixta {solución B} de 273 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio con una concentración de 3,4 mol/l y 290 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio con una concentración de 0,24 mol/l.

65 A continuación, la solución B se introdujo en un recipiente de un litro y se añadió a la misma la solución A a temperatura ambiente con agitación. Después de agitar durante otros 40 minutos, la solución de reacción se hizo reaccionar hidrotérmicamente a 150 °C durante 8 horas. Tras enfriarlo, el producto de reacción se filtró, se lavó con

ES 2 546 523 T3

agua, posteriormente, se lavó con carbonato de sodio (0,03 mol/l) con una concentración de 0,078 mol/l y, además, se lavó con agua, y se secó durante la noche a 105 °C. El producto de reacción se pulverizó y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición.

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

Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

10 Se midió el contenido de plomo (Pb), cadmio (Cd) y cromo (Cr) de la hidrotalcita compuesta en forma de partículas mediante el método de absorción atómica y fueron no superiores a 0,1 ppm, 0,23 ppm y 0,69 ppm, respectivamente, y se midió su contenido de mercurio (Hg) mediante el método de absorción atómica con vaporización- reducción y fue no superior a 0,01 ppm. Además, los contenidos de iones de ácido sulfúrico (SO₄) e iones de cloro (Cl) se midieron mediante el método de fluorescencia de rayos X y fueron del 0,077 % en peso y el 0,007 % en peso, respectivamente.

Ejemplo 10.

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

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

Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 11.

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

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

Los resultados analíticos del Zn fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 12.

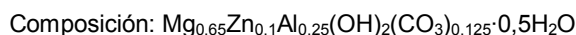
50 Se introdujeron 273 mililitros de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 3,4 N y 58 ml de una solución acuosa de carbonato sódico de 1,2 mol/l en un recipiente de un litro y se añadió a la misma una solución acuosa mixta de 284 ml de una solución acuosa de cloruro de aluminio de 1,2 mol/l, 10 ml de una solución acuosa de nitrato de zinc de 0,7 mol/l y 58 ml de una solución acuosa de sulfato de aluminio de 1 mol/l a temperatura ambiente con agitación. Después de agitar durante una hora, la mezcla se transfirió a un autoclave, y se hizo reaccionar hidrotérmicamente a 150 °C durante 12 horas. Tras enfriarlo, el producto reaccionado hidrotérmicamente se filtró, se lavó con agua, se lavó con 400 ml (0,03 moles) de una solución acuosa de carbonato de sodio, se lavó con agua, y se secó durante la noche a 110 °C. Seguidamente, el producto de reacción se pulverizó y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición.

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

Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 13.

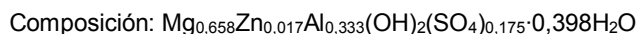
Se prepararon una solución acuosa mixta {solución A} de cloruro de magnesio con una concentración de 1,5 mol/l, nitrato de zinc con una concentración de 0,23 mol/l y sulfato de aluminio con una concentración de 0,288 mol/l, una solución acuosa {solución B} de carbonato de sodio con una concentración de 0,346 mol/l, y una solución acuosa {solución C} de hidróxido de sodio con una concentración de 3,4 N. A continuación, usando una bomba dosificadora, la solución A y la solución B se vertieron a la misma velocidad de flujo en un recipiente de reacción en el que se había introducido agua desionizada, y el valor de pH de la solución de reacción se ajustó con la solución C de modo que se mantuviera en un intervalo de 10 to 10,5 para formar un precipitado. La temperatura de reacción fue de 40 °C y el tiempo de residencia de la solución de reacción en el recipiente de reacción fue de 40 minutos. El precipitado se filtró, se lavó, se secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición.



Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 14.

Se introdujeron 2,82 litros de una solución acuosa de sulfato de magnesio de 1,4 mol/l, un litro de una solución acuosa de sulfato de aluminio de 1 mol/l, y 0,1 litro de una solución acuosa de cloruro de zinc de 1,0 mol/l en un vaso de precipitados de plástico de 5 litros, y se agitó bien para preparar una solución mixta de Mg-Al-Zn {solución A}. Se introdujeron 4 litros de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 3,0 mol/l en un recipiente redondo de acero inoxidable de 10 litros y en el que la solución A se vertió con agitación durante 60 minutos usando una bomba dosificadora. La suspensión de reacción obtenida se filtró, se lavó, se secó y se pulverizó usando un molino a escala de laboratorio para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. La temperatura de reacción fue de 28 a 32 °C, y el pH de la solución al final de la reacción fue 10,6.



Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 15.

Se prepararon una solución acuosa mixta {solución A} de cloruro de magnesio con una concentración de 0,2 mol/l, nitrato de zinc de 0,6 mol/l y sulfato de aluminio de 0,2 mol/l, una solución acuosa {solución B} de carbonato de sodio de 0,24 mol/l, y una solución acuosa {solución C} de hidróxido de sodio de 3,4 N. A continuación, usando la bomba dosificadora, la solución A y la solución B se vertieron a la misma velocidad de flujo en el recipiente de reacción en el que se había introducido agua desionizada, y el valor de pH de la solución de reacción se ajustó con la solución C de modo que se mantuviera en un intervalo de 9,0 to 9,5 para formar un precipitado. La temperatura de reacción fue de 35 °C y el tiempo de residencia de la solución de reacción en el recipiente de reacción fue de 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó, se secó durante la noche a 110 °C, se pulverizó y se tamizó para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición.



Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2.

Ejemplo 16.

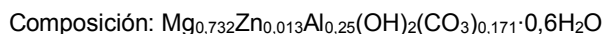
(1) Preparación de una suspensión de hidróxido de aluminio.

Como gel de hidróxido de aluminio que cumple con el reglamento revisado 15, Farmacopea Japonesa, se usaron 47 g de S-100, nombre comercial (contenido de Al_2O_3 , 54 %) fabricado por Kyowa Kagaku Kogyo Co. suspendidos en 150 ml de agua de grifo.

(2) Método de reacción.

Se vertieron 500 mililitros de agua de grifo y 3,8 g de cloruro de zinc (ZnCl_2), calidad química especial, fabricado por Wako Junyaku Kogyo Co., en un vaso de precipitados de 2 litros con agitación de modo que se disolvió. Seguidamente, se añadieron 140 g de carbonato de magnesio básico en forma de tiras (nombre comercial, Shita) fabricado por Kyowa Kagaku Kogyo Co. al mismo, se vertió la suspensión del gel de hidróxido de aluminio descrita en el apartado (1) anterior en el mismo y, posteriormente, se añadieron 598 ml de una solución acuosa de hidróxido

de sodio de 3,3 mol/l al mismo. Seguidamente, la temperatura del líquido se elevó hasta 90 °C, y la mezcla se dejó madurar a esta temperatura durante 3 horas. Tras enfriarla, la suspensión de reacción obtenida se lavó usando un embudo Buchner a presión reducida, se deshidrató, se secó a 90 °C durante 20 horas, y se pulverizó usando el molino de martillos a escala de laboratorio para obtener una hidrotalcita compuesta en forma de partículas de la siguiente composición. El pH de la suspensión de reacción al final del periodo de maduración fue de 10,73.



Los resultados analíticos del Zn en la hidrotalcita compuesta en forma de partículas fueron los mostrados en la Tabla 2. Además, la hidrotalcita compuesta en forma de partículas obtenida se observó a través de un microscopio para descubrir que las partículas tenían forma de barra con un eje largo de 23 a 62 µm de longitud y un eje corto de 7 a 12 µm de longitud.

Tabla 1

Difracción de rayos X.

La muestra es la hidrotalcita compuesta en forma de partículas del ejemplo 7.

Pico N°	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	11,320	7,8102	100
2	22,820	3,8937	52
3	34,420	2,6034	14
4	38,320	2,3469	7
5	39,880	2,2587	4
6	45,140	2,0069	5
7	46,680	1,9442	4
8	60,420	1,5309	12
9	61,700	1,5021	14

Tabla 2

Ejemplo	Zn (% p/p)	As (ppm)
1	0,15	0,2
2	10,7	0,1
3	0,13	0,5
4	0,74	0,3
5	0,12	0,1
6	0,74	0,1
7	0,86	0,1
8	0,60	0,2
9	0,25	0,1
10	0,33	0,1
11	0,50	0,1
12	1,15	0,2
13	8,2	0,1
14	1,3	0,3
15	33	0,1
16	1,02	0,5
Ej. Comp.1	-	0,1

Ejemplo comparativo 1.

Se usó una hidrotalcita en forma de partículas (nombre comercial: ALCAMAC) fabricada por Kyowa Kagaku Kogyo Co. El "ALCAMAC" era una hidrotalcita en forma de partículas representada mediante la fórmula química, $Mg_6Al_2(OH)_{16}(CO_3) \cdot 4H_2O$. Se midió el contenido de plomo (Pb), cadmio (Cd), cromo (Cr), mercurio (Hg), iones de ácido sulfúrico (SO_4) e iones de cloro (Cl) del ALCAMAC del mismo modo que en el ejemplo 9 y fueron de 0,1 ppm>, 0,20 ppm, 0,72 ppm, 0,01 ppm>, 0,090 % p/p y 0,010 % p/p, respectivamente.

Ejemplo comparativo 2.

Preparación de una muestra mixta de hidrotalcita en forma de partículas y óxido de zinc en forma de partículas:

- 5 Se añadieron 2,83 gramos de óxido de zinc (ZnO), Farmacopea Japonesa, a 1,5 l de una suspensión de 150 g/l de hidrotalcita en forma de partículas (ALCAMAC, nombre comercial of Kyowa Kagaku Co.) de modo que la cantidad de Zn fue del 1% en peso, se mezclaron conjuntamente de modo que fuera uniforme, y la mezcla de los mismos se secó mediante pulverización usando un secador de pulverización para obtener una muestra mixta. Se usó un microanalizador de rayos X (EPMA fabricado por Nihon Denshi Co.) para asegurar que la mezcla se había dispersado uniformemente.

Ejemplo 17.

Ensayo farmacológico

- 15 Se investigó el efecto sobre la úlcera de estómago usando ratas macho (SPF) y la hidrotalcita compuesta en forma de partículas obtenida en el ejemplo 12. Como hidrotalcita en forma de partículas, se usó el "ALCAMAC", nombre comercial, fabricado por Kyowa Kagaku Kogyo Co. El "ALCAMAC" era hidrotalcita en forma de partículas representada por la fórmula química, $Mg_6Al_2(OH)_{16}(CO_3)_4 \cdot 4H_2O$.

Método de ensayo

Grupos de ensayo

- | | | |
|----|--|---------|
| 25 | Control | 6 ratas |
| | Hidrotalcita compuesta en forma de partículas, 100 mg/Kg | 6 ratas |
| | Hidrotalcita en forma de partículas, 100 mg/Kg | 6 ratas |

- 30 Una rata en ayunas toda la noche se sometió a cirugía abdominal bajo anestesia con pentobarbital sódico (40 mg/Kg, i.p.), y se inyectaron 30 µl de ácido acético al 20 % en la capa submucosa en el límite entre el cuerpo del estómago (área) y la región vestibular del píloro desde el lado de la membrana serosa para preparar la úlcera debida al ácido acético. Tres días después de la preparación de los modelos de úlcera, las ratas se agruparon, y los medicamentos que se van a ensayar se administraron por vía oral una vez al día durante 10 días en una cantidad de 100 mg/kg cada vez. El día después del día de la administración final, el estómago se extirpó bajo anestesia con pentobarbital sódico (40 mg/Kg, i.p.) para medir el diámetro largo x el diámetro corto (mm) de la úlcera, y el área (mm²) de la misma se consideró que era el factor de daño, y se expresó como un valor promedio ± el error estándar de las 6 ratas. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

- 40 Los resultados demuestran que la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la presente invención funciona de modo eficaz.

Tabla 3

Serie N° (Medicamento)	Dosis (mg/kg, p.o.)	Número de ratas	Área dañada del estómago tras la administración del medicamento (área de las lesiones) (mm ²)	Factor de inhibición (%)
Control ^{a)}	-	6	16,6 ± 1,3	-
Ej. 12 (hidrotalcita comp.)	100	6	10,3 ± 2,1	38
Ej. Comp.1 (ALCAMAC)	100	6	17,0 ± 2,3	-2

a): 0,5 % metil celulosa (5 ml/kg)

Ejemplo 18.

- 45 Ensayo farmacológico.

El efecto sobre la úlcera de estómago se investigó del mismo modo que en el ejemplo 17 usando ratas macho (SPF) y la hidrotalcita compuesta en forma de partículas obtenida en el ejemplo 15.

- 50 Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo 19.

Ensayo farmacológico.

55

El efecto sobre la úlcera de estómago se investigó del mismo modo que en el ejemplo 17 usando ratas macho (SPF) y la hidrotalcita compuesta en forma de partículas obtenida en el ejemplo 9.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

- 5 Los resultados demuestran que las hidrotalcitas compuestas en forma de partículas del ejemplo 9 y del ejemplo 15 funcionan particularmente de modo eficaz.

Tabla 4

Serie N°	Medicamento	Dosis (mg/kg, p.o.)	Número de ratas	Área dañada del estómago tras la administración del medicamento (área de las lesiones) (mm ²)	Factor de inhibición (%)
Control	a)	-	6	9,4 ± 1,1	-
Ej.18	Ej.15 ^{b)}	100	6	5,1 ± 1,7	46
Ej.19	Ej.9 ^{b)}	100	6	3,5 ± 0,7	63

a): 0,5 % metil celulosa (5 ml/kg)

b): (hidrotalcita compuesta en forma de partículas)

- 10 Ejemplo 20.

Ensayo farmacológico.

- 15 El efecto sobre la úlcera de estómago se investigó del mismo modo que en el ejemplo 17 usando ratas macho (SPF) y la hidrotalcita compuesta en forma de partículas obtenida en el ejemplo 16.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

- 20 Los resultados demuestran que la hidrotalcita compuesta en forma de partículas para su uso de acuerdo con la invención funciona de modo eficaz.

Tabla 5

Serie N°	Medicamento	Dosis (mg/kg, p.o.)	Número de ratas	Área dañada del estómago tras la administración del medicamento (área de las lesiones) (mm ²)	Factor de inhibición (%)
Control	a)	-	6	9,4 ± 1,1	-
Ej. 20	Ej. 16 ^{b)}	100	6	5,6 ± 0,7	40

a): 0,5 % metil celulosa (5 ml/kg)

b): (hidrotalcita compuesta en forma de partículas)

- 25 Ejemplo comparativo 3.

Ensayo farmacológico.

- 30 El efecto sobre la úlcera de estómago se investigó del mismo modo que en el ejemplo 17 usando ratas macho (SPF) y la mezcla mixta (mezcla de la hidrotalcita en forma de partículas y el óxido de zinc en forma de partículas; contenido de zinc (Zn) del 1% en peso) obtenida en el ejemplo comparativo 2.

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

- 35 Los resultados demuestran que la mezcla mixta del ejemplo comparativo 2 no tiene efecto.

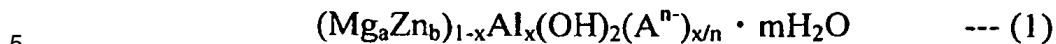
Tabla 6

Serie N°	Medicamento	Dosis (mg/kg, p.o.)	Número de ratas	Área dañada del estómago tras la administración del medicamento (área de las lesiones) (mm ²)	Factor de inhibición (%)
Control	a)	-	6	10,1 ± 0,8	-
Ej. Comp. 3	Ej. Comp. 2 (ALCAMAC + ZnO)	100	6	8,2 ± 1,2	19

a): 0,5 % metil celulosa (5 ml/kg)

REIVINDICACIONES

1. Una hidrotalcita compuesta en forma de partículas representada por la siguiente fórmula (1)



donde A^{n-} es CO_3^{2-} , SO_4^{2-} o Cl^- , n es 1 o 2, y

x, a, b y m son valores que cumplen las siguientes condiciones, $0,18 \leq x \leq 0,4$, $0,1 \leq a < 1$, $0 < b \leq 0,5$, $0 \leq m < 1$.
para su uso en el tratamiento de la úlcera.

2. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde A^{n-} en dicha fórmula (1) es CO_3^{2-} o SO_4^{2-} .
3. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde A^{n-} en dicha fórmula (1) es CO_3^{2-} .
4. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde x en dicha fórmula (1) cumple $0,2 \leq x \leq 0,35$.
5. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde b en dicha fórmula (1) cumple $0,0005 \leq b \leq 0,2$.
6. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde b en dicha fórmula (1) cumple $0,005 \leq b \leq 0,1$.
7. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde a en dicha fórmula (1) cumple $0,2 \leq a \leq 0,9$.
8. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la úlcera péptica en mamíferos.
9. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la úlcera péptica en humanos.
10. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la úlcera de estómago o la úlcera de duodeno en humanos.
11. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde la hidrotalcita compuesta en forma de partículas está en una forma que se puede administrar por vía oral.
12. La hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1, donde la hidrotalcita compuesta en forma de partículas está en forma de un comprimido o un agente de suspensión, conteniendo dicho comprimido o dicho agente de suspensión la hidrotalcita compuesta en forma de partículas como componente eficaz.
13. Un agente granular o un agente granular fino que contiene la hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en la reivindicación 1 como componente eficaz para un uso tal y como se describe en la reivindicación 1.
14. Uso de una hidrotalcita compuesta en forma de partículas tal y como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para preparar un medicamento para su uso en el tratamiento de la úlcera.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14 donde el medicamento es para su uso en un tratamiento tal y como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 y/o está en una forma tal y como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.