

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 152**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/24** (2006.01)

**A61K 33/26** (2006.01)

**A61P 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2006 PCT/GB2006/000452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2006 WO06085079**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2006 E 06709690 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 1850859**

54 Título: **Aglutinantes de fosfato farmacéuticamente activos, su fabricación, composiciones que los contienen y su uso**

30 Prioridad:

**10.02.2005 GB 0502787**

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

**31.01.2017**

73 Titular/es:

**OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS, LIMITED  
(100.0%)  
Citywest Business Campus, 3013 Lake Drive  
Dublin 24, IE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 599 152 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

Aglutinantes de fosfato farmacéuticamente activos, su fabricación, composiciones que los contienen y su uso

## 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

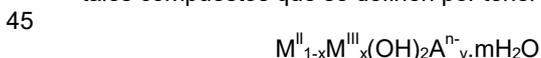
En pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis, las concentraciones de fosfato en el plasma sanguíneo pueden aumentar espectacularmente y esta afección, conocida como hiperfosfatemia, puede producir la deposición de fosfato de calcio en tejido blando. Los niveles de fosfato en plasma pueden reducirse por la ingesta oral de aglutinantes de fosfato inorgánico y orgánico. Uno de los tratamientos más comunes implica dosificar con gel de hidróxido de aluminio que forma un fosfato de aluminio insoluble. Sin embargo, esto puede producir complicaciones tóxicas adicionales debido a la acumulación de aluminio, por ejemplo, reducción en la producción de hemoglobina, alteración en la reparación natural y producción de hueso y posible alteración de la función neurológica/ cognitiva. Se han propuesto otros compuestos de aluminio tales como óxido-hidróxido de aluminio microcristalino (boehmita) y ciertas hidrotalcitas para este uso, tal como se desvela en Ookubo et al, Journal Pharmaceutical Sciences (noviembre de 1992), 81(11), 1139-1140. Sin embargo, estos padecen los mismos inconvenientes.

Muchas preparaciones inorgánicas conocidas para el tratamiento de hiperfosfatemia son aglutinantes de fosfato eficaces solo durante un intervalo de pH limitado, especialmente un intervalo de pH ácido de aproximadamente 3-5. Tales aglutinantes de fosfato eficaces a pH 3 no se unirían necesariamente tan eficazmente a pH más alto, por ejemplo,  $\geq 7$ , que se encuentra en el tubo digestivo inferior, por ejemplo, el duodeno y debajo, y en los que puede tener lugar al menos algo de la unión de fosfato. Además, aglutinantes particularmente alcalinos podrían tamponar el pH del estómago hasta un nivel alto al que no tendrían una capacidad de unión a fosfato.

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 al fosfato de al menos el 30 % en peso del peso total del fosfato presente, durante un intervalo de pH de 2-8.

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 los aniones hidroxilo y carbonato y opcionalmente adicionalmente al menos uno de sulfato, nitrato, cloruro y óxido. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que los compuestos metálicos mixtos del documento WO-A-99/15189 liberan algo del contenido de sus metales divalentes en forma soluble durante el uso.

El documento JP-A-2004-89760 desvela la mejora de la actividad desfosforizante de ciertos compuestos metálicos mixtos para la eliminación de fósforo de agua residual doméstica o industrial por tratamiento térmico de cristales de tales compuestos que se definen por tener la fórmula general:



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es un anión n-valente; y x, y y m cumplen  $0 < x \leq 0,67$ ,  $0 < y \leq 1$ ,  $0 \leq m \leq 2$ . Se dice que tales compuestos tienen un coeficiente de selección por "iones sulfato de fósforo" disueltos en agua de al menos 5.

Un método preferido de preparación de tales compuestos tratados con calor implica usar una solución acuosa mixta de una sal soluble en agua de un ácido inorgánico u orgánico e hidróxido alcalino que se añade gota a gota a una solución acuosa que contiene un compuesto soluble en agua de metal bivalente y un compuesto soluble en agua de metal trivalente o de manganeso bivalente y se hace reaccionar a una temperatura mantenida a 0~90 °C para obtener cristales del compuesto de hidróxido metálico expresado por la fórmula general anteriormente mencionada mediante precipitación. Este precipitado se separa y se trata por calor a 200-500 °C.

La pérdida de aluminio (trivalente) de LDH de MgAl durante la desorción del fosfato, además del tratamiento térmico de compuestos de LDH de MgMn, se desvela en Tezuka, S., Bull. Chem. Soc. Jpn., 77 (2004). 2101-7.

Los presentes inventores han encontrado ahora que la liberación del metal divalente, por ejemplo magnesio, asociada al uso farmacéutico de compuestos del documento WO-A-99/15189 puede reducirse significativamente por tratamiento térmico de un compuesto metálico mixto adecuado, por ejemplo, un hidróxido de doble capa o un compuesto que tiene una estructura de hidrotalcita. Puede reducir similarmente la liberación de otros metales bivalentes cuando  $M^{II}$  es distinto de magnesio.

65

Por el término "compuesto metálico mixto" se indica una única sustancia que contiene dos o más tipos de metales diferentes. Una única sustancia generalmente no puede separarse en sus elementos de componente por métodos de separación física, sino que requiere una reacción química.

5 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 principales capas y dominios entre capas que contienen especies aniónicas. Esta amplia familia de compuestos también se denomina algunas veces arcillas aniónicas, en comparación con las arcillas catiónicas más usuales cuyos dominios interlaminares contienen especies catiónicas. También se ha informado de 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).

Definición de la invención

15 Un primer aspecto de la presente invención proporciona ahora una sustancia para su uso como un medicamento como se define en la reivindicación 1.

En la fórmula anterior (I), cuando A representa más de un anión, la valencia (es decir, la carga del anión) (n) de cada uno puede variar.

20 En la fórmula anterior (I), " $\Sigma cn$ " significa la suma del número de moles de cada anión, por mol de compuesto de fórmula (I), multiplicado por su valencia respectiva.

25 El valor de z es adecuadamente 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos. El valor de z puede ser 1 o menos.

El valor de a es adecuadamente de 0,1 a 0,5, preferentemente de 0,2 a 0,4.

30 El valor de b es adecuadamente 1,5 o menos, preferentemente 1,2 o menos. El valor de b es preferentemente superior a 0,2, más preferentemente superior a 0,4, incluso más preferentemente superior a 0,6, lo más preferentemente superior a 0,9,

Cuando A es  $\geq 0,3$  se prefiere que  $\Sigma cn < 0,5a$ . Cuando A es  $\leq 0,3$  se prefiere que  $\Sigma cn < 0,7a$ .

35 El valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula  $2+a = 2b+\Sigma cn$ .

40 La sustancia según el primer aspecto de la invención comprende preferentemente más del 30 %, más preferentemente más del 50 % en peso de un compuesto o compuestos de fórmula (I), por ejemplo hasta el 95 % o el 90 % en peso de la sustancia.

45 El proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) produce cambios en el detalle estructural del compuesto que es el material de partida. Por tanto, la fórmula (I) como se escribe solo pretende describir su composición elemental y no debe considerarse una definición de estructura.

50 Cuando el compuesto de fórmula (I) comprende cationes magnesio como  $M^{II}$  y hierro como  $M^{III}$  y carbonato como anión, preferentemente presenta un pico de difracción de rayos X a  $34^\circ 2\theta$ . A temperaturas más bajas ( $\leq 250^\circ C$ ), pueden estar presentes picos en conflicto del hidróxido de doble capa mientras que cuando la temperatura aumenta ( $\geq 400^\circ C$ ) puede aparecer un pico en conflicto debido al óxido  $M^{II}O$ , pero estos picos pueden resolverse usando métodos de deconvolución.

55 Estos valores preferidos para la sustancia y el compuesto del primer aspecto de la invención se aplican a los otros aspectos de la invención como se describe en el presente documento. Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una sustancia para su uso como un medicamento como se define en la reivindicación 7. Preferentemente, el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



60 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente (es decir, con 2 cargas positivas);  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente (es decir, con tres cargas positivas);  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \Sigma ny$ ; y x y m cumplen  $0 < x \leq 0,5$ ,  $0 \leq m \leq 10$ .

65 Debe observarse que la fórmula (II) debe interpretarse de tal forma que preserve la neutralidad de carga global. En la fórmula (I) y/o la fórmula (II), las sub-clases de compuestos de cualquier fórmula pueden comprender, respectivamente, aquellos en los que a o x sea inferior a cualquiera de los siguientes valores y aquellos en los que a o x sea mayor o igual a cualquiera de aquellos valores, siendo estos valores 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45.

Un ejemplo tal comprende las subclases, en las que a es, respectivamente, superior o igual a 0,3, e inferior a 0,3. El valor de x es adecuadamente de 0,1 a 0,5, preferentemente de 0,2 a 0,4.

En la fórmula (II),  $\Sigma ny$  es la suma del número de cada anión multiplicado por su valencia respectiva.

El calentamiento a una temperatura de 250 °C a 500 °C de un compuesto de fórmula (II) produce preferentemente una reducción en la cantidad de metal  $M^{II}$  perdido por disolución de al menos el 50 % en peso en comparación con aquel perdido a partir del compuesto no calentado de fórmula (II), en las condiciones descritas en más detalle en el presente documento. Esta preferencia se aplica a cualquier aspecto de la invención que implica la fórmula (II).

El calentamiento se lleva a cabo adecuadamente en un entorno calentado a 250 °C a 500 °C durante un periodo de 1 minuto o más, más preferentemente 5 minutos o más, más preferentemente 1 hora o más. El compuesto está en el entorno calentado durante 3 horas o menos.

El calentamiento como se ha descrito anteriormente produce la calcinación del compuesto según la fórmula (II). Se cree que la calcinación conduce a la formación de una sustancia según el primer aspecto de la invención. Esto hace que el valor de a para un compuesto según la fórmula (I) sea inferior o igual al valor de x para el compuesto no tratado correspondiente según la fórmula (I).

La calcinación es preferentemente no excesiva en términos de temperatura y/o tiempo de calcinación, por lo que se indica que la temperatura de calcinación no debe superar 600 °C durante más de 3 horas, de otro modo puede encontrarse un rendimiento de unión al fosfato que es inferior al óptimo.

La excesiva calcinación produce la reducción del valor de  $\Sigma cn/a$  de la fórmula (I) a menos de 0,03. Por lo tanto, se prefiere que  $\Sigma cn/a$  sea mayor de 0,03, más preferentemente mayor de 0,05, incluso más preferentemente mayor de 0,09, lo más preferentemente mayor de 0,10. La excesiva calcinación también puede conducir a la formación de una estructura cristalina de espinela, por lo tanto, se prefiere que las sustancias de la invención no presenten una estructura de espinela por difracción de rayos X. La espinela tiene un valor para a de 0,67 y así se prefiere si el compuesto de fórmula (I) tiene un valor para a de 0,66 o menos, preferentemente 0,5 o menos, más preferentemente 0,5 o menos.

Preferentemente, la calcinación del compuesto de fórmula (II) produce una sustancia con al menos un 10 % mayor de capacidad de unión a fosfato con respecto a aquella del compuesto de fórmula (II) del que la sustancia se obtiene o puede obtenerse por calcinación. Los valores preferidos descritos anteriormente en este documento también se aplican al otro aspecto de la invención descrito más adelante.

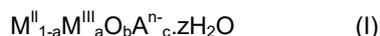
Un método adecuado para monitorizar el grado de calcinación es por medición del porcentaje de pérdida de agua de la superficie cristalina a 105 °C. Esto se mide dejando que una muestra alcance un contenido de humedad en equilibrio por almacenamiento durante varios días a condiciones ambiente (20 °C, 20 % de HR), pesando la muestra, luego calentando a 105 °C durante 4 horas y volviendo a pesar para establecer la pérdida en peso, expresada como un porcentaje. El secado a 105 °C elimina el agua absorbida de la superficie (es decir, agua no químicamente unida o agua sobre la superficie cristalina).

Adecuadamente, el compuesto metálico mixto después de la calcinación tiene menos del 2 %, preferentemente menos del 1,5 %, más preferentemente menos del 1 % en peso de agua absorbida en la superficie de la unidad cristalina.

Por comodidad, cualquier sustancia para su uso como un medicamento como se define anteriormente en este documento según el primer o el segundo aspecto de la presente invención se denomina en lo sucesivo una "sustancia de la invención".

Estos valores preferidos para la sustancia y el compuesto del primer y segundo aspectos de la invención se aplican a los otros aspectos de la invención como se describe en el presente documento.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona el uso como se define en la reivindicación 12 de una sustancia que comprende un compuesto metálico mixto sólido de unión a fosfato de fórmula (I):



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es  $Fe^{3+}$ ;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $2+a = 2b + \Sigma cn$ ;  $a = M^{III}/(M^{II}+M^{III})$ ; y  $\Sigma cn < 0,9a$  en la que el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura en un intervalo de 250 °C a 500 °C durante 3 horas o menos.

El medicamento puede usarse en animales, preferentemente seres humanos.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un uso como se define en la reivindicación 13. Un quinto aspecto de la presente invención proporciona el uso como se define en la reivindicación 16. Preferentemente, el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \sum ny$ ; y x y m cumplen  $0 < x \leq 0,5$ ,  $0 \leq m \leq 10$ . El valor de x es preferentemente de 0,1 a 0,5, más preferentemente de 0,2 a 0,4.

10

Descripción detallada de la invención

#### Preparación de sustancias activas

15 Las sustancias de la invención se preparan preferentemente por tratamiento térmico de un material de partida adecuado de fórmula (II) como se define anteriormente en este documento. Opcionalmente, pueden emplearse otros métodos de preparación para preparar la sustancia de la invención tales como síntesis en estado sólido, reacciones sólido-sólido o molienda altamente intensa de óxidos metálicos individuales o mixtos o hidróxidos usando vías hidrotérmicas o vías a baja temperatura.

20

Las sustancias de la invención preparadas por tratamiento térmico de un material de partida adecuado de fórmula (II) como se define anteriormente en este documento pueden prepararse proporcionando una primera solución de un compuesto soluble en agua de metal  $M^{II}$  y un compuesto soluble en agua de metal  $M^{III}$ , siendo los aniones elegidos para no producir la precipitación en la primera solución. También se proporciona una segunda solución, de un hidróxido soluble en agua (por ejemplo, NaOH) y una sal soluble en agua del anión  $A^{n-}$  (siendo el catión elegido para no precipitar con el hidróxido o el anión con el metal del hidróxido). Las dos soluciones se mezclan entonces y el material de partida de compuesto metálico mixto se forma por co-precipitación. Comprende material sólido cristalino, normalmente también con 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, el material se filtra entonces o se centrifuga, se lava, luego se seca calentando.

25

Se prefiere que el material se lave con el fin de eliminar las sales solubles en agua que son el subproducto de la reacción de precipitación. Si cantidades significativas de estas sales solubles se dejan mezclar con el precipitado sólido, entonces el posterior calentamiento del material puede producir la incorporación de las sales solubles en el sólido resultante, que tiene posiblemente un efecto adverso sobre su comportamiento de unión a fosfato. El material se lava preferentemente de forma que el nivel de sales solubles en agua restante (que tiene 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 de secar como se describe más adelante.

30

Después de la filtración o centrifugación y lavado, el secado se lleva a cabo preferentemente a baja temperatura (tal como hasta 120 °C), por ejemplo, por secado en estufa, secado por pulverización o secado en lecho fluidizado.

35

Opcionalmente, el material seco puede tratarse antes del tratamiento térmico, para eliminar partículas de tamaño excesivo, moliendo y/o tamizando y/o cualquier otra técnica adecuada, por ejemplo, para limitar el material que va a ser tratado por calor a partículas que son sustancialmente no superiores a 100  $\mu m$  de diámetro. Preferentemente, como se mide tamizando, menos del 10 % en peso de partículas son mayores de 106  $\mu m$  de diámetro, más preferentemente menos del 5 %. Lo más preferentemente, ninguna partícula es mayor de 106  $\mu m$  de diámetro como se mide tamizando.

40

El material seco resultante se somete entonces directamente al tratamiento térmico necesario, a una temperatura de 250 °C a 500 °C, por ejemplo por medio de secado en estufa o secado en un calcinador giratorio o secadora de lecho fluidizado.

45

Opcionalmente, el material de la torta húmeda puede someterse directamente a temperaturas superiores a 200 °C sin secado a baja temperatura (tal como hasta 120 °C) y molienda.

50

Un sexto aspecto de la presente invención, por tanto, proporciona un método de preparación de una sustancia para su uso como un medicamento como se define en la reivindicación 21. Preferentemente, el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):

55



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \sum ny$ ; y x y m cumplen  $0 < x \leq 0,5$ ,  $0 \leq m \leq 10$ . El valor de x es preferentemente de 0,1 a 0,5, más preferentemente de 0,2 a 0,4.

60

Preferentemente, el calentamiento produce una reducción en la cantidad de pérdida en solución de metal  $M^{II}$  del compuesto tratado por calor de al menos el 50 % en peso en comparación con la pérdida del compuesto no tratado, cuando se mide la pérdida de metal  $M^{II}$  usando la prueba como se ha descrito en lo sucesivo.

- 5 Las sustancias de la invención pueden contener al menos un compuesto de fórmula (I), 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 la fórmula (II) y en el producto final, por ejemplo, compuestos metálicos individuales (a diferencia de mixtos) que también pueden formarse durante el proceso de co-precipitación.

#### 10 Los compuestos metálicos mixtos sólidos

En la fórmula (I) y la fórmula (II),  $M^{II}$  está seleccionado preferentemente de Mg, Zn, Fe (II), Cu (II) y Ni (II). De éstos, se prefiere especialmente Mg.  $M^{III}$  está seleccionado preferentemente de Mn (III), Fe (III), La (III) y Ce (III). De éstos, se prefiere especialmente Fe (III), 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 diferentes estados de valencia. Por ejemplo,  $M^{II}$  podría ser Fe (II) y  $M^{III}$  Fe (III). Sin embargo, es altamente preferido que  $M^{II}$  y  $M^{III}$  sean metales diferentes.  $M$  (III) también puede ser Al (III) para los tratamientos en los que la acumulación de aluminio y las complicaciones tóxicas no son un problema.

20  $A^{n-}$  comprende preferentemente al menos un anión seleccionado de carbonato, hidrogenocarbonato, sulfato, nitrato, haluro e hidróxido. De éstos, se prefiere especialmente carbonato.

Preferentemente, cualquier sustancia de la invención está sustancialmente o totalmente libre de aluminio.

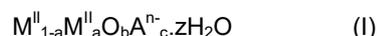
#### 25 Determinación de la capacidad de unión a fosfato

Un método específico para determinar la capacidad de unión a fosfato se da en más detalle en el presente documento. Éste fue el método en realidad usado en los ejemplos. Sin embargo, como una generalidad, en cualquier parte en esta memoria descriptiva, a menos que se indique específicamente lo contrario, cualquier referencia al porcentaje de capacidad de unión a fosfato es preferentemente aquél determinado por el siguiente método. Se añaden 0,4 gramos de la sustancia de la invención a 10 ml, se ajustaron 40 mmol  $l^{-1}$  de solución de fosfato de sodio a un pH de elección. Preferentemente, cualquier porcentaje de capacidad de unión a fosfato citado en el presente documento se mantiene para las mediciones a valores de pH por encima del intervalo de 3 a 7, más preferentemente de 2 a 8. Las muestras se homogeneizan y se agitan suavemente a temperatura ambiente (20 °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  $\mu m$ . Se mide el fosfato soluble en el sobrenadante. El porcentaje de fosfato unido por el aglutinante de fosfato se calcula entonces con respecto a la solución de partida de fosfato sin tratar.

#### 35 Formulaciones

40 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos una sustancia de la invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

Así, un séptimo aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica como se define en la reivindicación 26 que comprende una sustancia según el primer aspecto de la invención, es decir, un compuesto metálico mixto sólido que se une a fosfato de fórmula (I):



50 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es  $Fe^{3+}$ ;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $2+a = 2b + \sum cn$ ; a= número de moles de  $M^{II}$ /(número de moles de  $M^{II}$  + número de moles de  $M^{III}$ ); y  $\sum cn < 0,9a$  en el que el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura en un intervalo de 250 °C a 500 °C durante 3 horas o menos.

55 Un octavo aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica como se define en la reivindicación 29. Preferentemente, el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



60 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \sum ny$ ; y x y m cumplen  $0 < x \leq 0,5$ ,  $0 \leq m \leq 10$ . El valor de x es preferentemente de 0,1 a 0,5, más preferentemente de 0,2 a 0,4.

También se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente que comprende poner al menos una sustancia de la invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente cualquier otro componente que incluya subproductos resultantes de la fabricación del principio activo.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier material con el que la sustancia de la invención se formule 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 la formulación de 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.

Otro aspecto de la divulgación proporciona un método para la unión de fosfato en exceso en animales, particularmente seres humanos. En particular, proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia en animales, particularmente seres humanos. El método comprende la etapa de administrar una sustancia de la invención, preferentemente por administración por vía oral.

Un aspecto de la invención proporciona el uso de una sustancia de la invención en la preparación de un medicamento para la unión de fosfato en animales, preferentemente seres humanos, en necesidad del mismo, preferentemente para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia en animales, preferentemente seres humanos. Las sustancias de la invención pueden formularse en cualquier forma de composición farmacéutica adecuada, pero especialmente en una forma adecuada para administración por vía oral, por ejemplo, en forma de dosificación unitaria sólida tal como comprimidos, cápsulas, o en forma líquida tal como suspensiones líquidas, especialmente suspensiones acuosas. Sin embargo, 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 soja, proteínas de trigo y de semilla de ispágula; gomas tales como goma arábica, guar, agar y xantana; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; polipéptido/proteína o complejos de 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-iso-leucina, L-leucina y L-fenilalanina.

También pueden incorporarse 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 en la composición. Agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojo, negro y amarillo 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 a menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva, y combinaciones de éstos. Modificadores del pH adecuados incluyen hidrogenocarbonato de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo 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.

Para el tratamiento de y la profilaxis de hiperfosfatemia, preferentemente cantidades de 0,1 a 500 mg, más preferentemente de 1 a 200 mg/kg de peso corporal de sustancia de la invención, se administran diariamente 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 administración, la especie de animal del paciente y su reacción individual al fármaco o el tipo de formulación o el momento o intervalo en el que se administra el fármaco. En casos especiales, puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima dada anteriormente, mientras que en otros casos puede tener que ser superada la dosis máxima. Para una dosis más grande, 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, en el plazo de una hora antes de una comida o tomada con comida.

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.

Una forma de dosis unitaria sólida también puede comprender un aditivo que controla la velocidad de liberación. Por ejemplo, la sustancia de la invención puede mantenerse dentro de una matriz de polímero hidrófoba de manera que sea gradualmente filtrada 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. Una capa de separación hidrófila puede estar formada de un material más soluble que las otras capas del núcleo del

comprimido, de manera que a medida que se disuelve la capa de separación se exponen las capas de liberación del núcleo de comprimido.

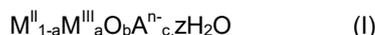
5 Polímeros de control de la velocidad de liberación adecuados incluyen polimetacrilatos, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polímero de ácido acrílico, polietilenglicol, poli(óxido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

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

15 Formas de dosis unitaria sólidas 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, marcados con días de la semana contra dosis respectiva, para la orientación del paciente.

La divulgación se describe adicionalmente a continuación en los siguientes párrafos numerados:

20 1. Un compuesto para su uso como un medicamento, en el que el compuesto es de fórmula (I):

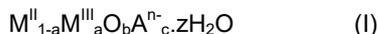


25 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

$M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  
 $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ y } \sum cn < 0,9a.$$

30 1a. Un compuesto para su uso como un medicamento, en el que el compuesto es de fórmula (I):



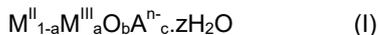
35 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

$M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  
 $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$$40 \quad 2 + a = 2b + \sum cn \text{ y } \sum cn < 0,9a.$$

z es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos.

45 1b. Un compuesto para su uso como un medicamento, en el que el compuesto es de fórmula (I):



50 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

$M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  
 $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  
a es de 0,1 a 0,5, preferentemente de 0,2 a 0,4.  
b es 1,5 o menos, preferentemente 1,2 o menos.

55 el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula  $2+a = 2b + \sum cn$ .

z es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos.

2. Un compuesto según el párrafo 1, 1a o 1 b, en el que en la fórmula (I), a es > 0,3.

60 3. Un compuesto según el párrafo 1, 1a o 1 b, en el que en la fórmula (I), a es < 0,3.

4. Un compuesto según el párrafo 2, en el que en la fórmula (I),  $0,03a < \sum cn < 0,5a$ .

5. Un compuesto según el párrafo 3, en el que en la fórmula (I),  $0,03a < \sum cn < 0,7a$ .

65 6. Un compuesto según cualquier párrafo precedente, que tiene menos del 2 %, preferentemente menos del

1,5 %, más preferentemente menos del 1 % en peso de agua absorbida en la superficie de la unidad cristalina.

7. Un compuesto para su uso como un medicamento, en el que el compuesto puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C.

5 7a. Un compuesto para su uso como un medicamento, en el que el compuesto se obtiene calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C.

10 8. Un compuesto según el párrafo 7 o 7a, en el que el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



15 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

20  $0 < x \leq 0,5$ ,

$0 < y \leq 1$  y

$0 < m < 10$ ;

y en el que preferentemente  $x = \sum yn$

25 9. Un compuesto según el párrafo 8, en el que en la fórmula (II),  $x$  es  $> 0,3$ .

10. Un compuesto según el párrafo 8, en el que en la fórmula (II),  $x$  es  $< 0,3$ .

11. Un compuesto según cualquiera de los párrafos 7 a 10, en el que la sustancia tiene un 10 % mayor de capacidad de unión a fosfato con respecto al compuesto de fórmula (II) del que puede obtenerse.

30 12. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la unión de fosfato, en el que el compuesto es de fórmula (I):



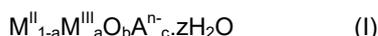
35 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ y } \sum cn < 0,9a.$$

40 12a. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la unión de fosfato, en el que el compuesto es de fórmula (I):



45 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

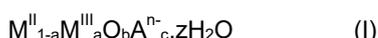
$M^{III}$  es al menos un metal trivalente;

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

50 
$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ y } \sum cn < 0,9a.$$

$z$  es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos.

55 12b. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la unión de fosfato, en el que el compuesto es de fórmula (I):



60 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$a$  es de 0,1 a 0,5, preferentemente de 0,2 a 0,4.

$b$  es 1,5 o menos, preferentemente 1,2 o menos.

65 el valor de  $c$  para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula  $2+a = 2b+\sum cn$ .

z es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos.

13. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia, en el que el compuesto es de fórmula (I):



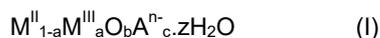
donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ y } \sum cn < 0,9a.$$

13a. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia, en el que el compuesto es de fórmula (I):



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

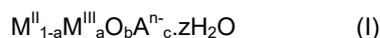
$M^{III}$  es al menos un metal trivalente;

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ y } \sum cn < 0,9a.$$

z es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos.

13b. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia, en el que el compuesto es de fórmula (I):



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

a es de 0,1 a 0,5, preferentemente de 0,2 a 0,4.

b es 1,5 o menos, preferentemente 1,2 o menos.

el valor de c para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula  $2+a = 2b+\sum cn$ .

z es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos.

14. Uso según uno cualquiera de los párrafos 12 a 13b, en el que en la fórmula (I), a es  $> 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,5a$ .

15. Uso según uno cualquiera de los párrafos 12 a 13b, en el que en la fórmula (I), a es  $< 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,7a$ .

16. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la unión de fosfato, en el que el compuesto puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C.

16a. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la unión de fosfato, en el que el compuesto se obtiene calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C.

17. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia, en el que el compuesto puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C.

17a. Uso de un compuesto en un método de preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia, en el que el compuesto se obtiene calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C.

18. Uso según el párrafo 16, 16a, 17 o 17a, en el que el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



5

donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

10

$0 < x \leq 0,5$ ,

$0 < y \leq 1$  y

$0 < m \leq 10$ ;

y en el que preferentemente  $x = \sum yn$

15

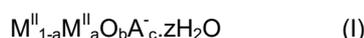
19. Uso según el párrafo 18, en el que en la fórmula (II),  $x$  es  $> 0,3$ .

20. Uso según el párrafo 18, en el que en la fórmula (II),  $x$  es  $< 0,3$ .

20

21. Una composición farmacéutica que comprende

(i) un compuesto de fórmula (I):



25

donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

30

$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ y } \sum cn < 0,9a.$$

$z$  es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos; y

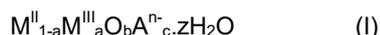
35

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

22. Una composición farmacéutica que comprende

(i) un compuesto de fórmula (I):

40



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

45

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$a$  es de 0,1 a 0,5, preferentemente de 0,2 a 0,4.

$b$  es 1,5 o menos, preferentemente 1,2 o menos.

el valor de  $c$  para cada anión se determina por la necesidad de neutralidad de carga como se expresa por la fórmula  $2+a = 2b+\sum cn$ .

50

$z$  es 2 o menos, más preferentemente 1,8 o menos, incluso más preferentemente 1,5 o menos; y

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

55

23. Una composición farmacéutica según el párrafo 21 o 22, en la que en la fórmula (I),  $a$  es  $> 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,5a$ .

24. Una composición farmacéutica según el párrafo 21 o 22, en la que en la fórmula (I),  $a$  es  $< 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,7a$ .

60

25. Una composición farmacéutica que comprende

(i) un compuesto obtenible calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C; y

65

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

26. Una composición farmacéutica que comprende

- (i) un compuesto obtenido calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente de 250 °C a 500 °C; y  
 (ii) un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

27. Una composición farmacéutica según el párrafo 26, en la que el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;

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

$A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;

$0 < x \leq 0,5$ ,

$0 < y \leq 1$  y

$0 < m \leq 10$ ;

y en el que preferentemente  $x = \sum yn$

28. Una composición farmacéutica según el párrafo 27, en la que en la fórmula (II),  $x$  es  $> 0,3$ .

29. Una composición farmacéutica según el párrafo 27, en la que en la fórmula (II),  $x$  es  $< 0,3$ .

Diversas modificaciones y variaciones de los métodos descritos y el sistema de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la materia sin apartarse del alcance de la invención. Aunque la invención se ha descrito a propósito de realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención como se reivindica no debe limitarse excesivamente a tales realizaciones específicas.

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

### Ejemplos

#### Método 1 (M1)

##### (a) Preparación de materiales de partida

Se prepararon dos materiales de partida, designados el lote A y el lote B, por el método expuesto a continuación.

Se disolvieron carbonato sódico (21 kg de sólido) e hidróxido sódico (25 kg de sólido) en 158 kg de agua desionizada (DIW). En un recipiente separado se disolvieron 129 kg de agua desionizada, 52 kg de sulfato de magnesio ( $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ; sólido) y 50 kg de solución de sulfato de hierro (suministrado por Kemira), 43 % en peso/peso para preparar el lote A (relación 2:1 de Mg:Fe) o alternativamente se usaron 143 kg de agua desionizada para disolver 62 kg de sulfato de magnesio y 30 kg de solución de sulfato de hierro para preparar el lote B (relación 4:1 de Mg:Fe). Las soluciones se añadieron entonces simultáneamente durante 60 minutos a un conjunto de agua fría agitada de 68 kg a caudales controlados suficientes para mantener el pH a 10,3 en la mezcla de reacción, (+/- 0,2 unidades de pH), a una temperatura de reacción que no superaba 30 °C. Cuando se completaron las adiciones, la mezcla de reacción se mezcló durante otros 30 minutos y a continuación se filtró usando un filtro prensa (prensa de placa y marcos). Entonces, el producto filtrado se lavó 3 veces (39 litros/lavado) con agua desionizada fría (DIW) y se secó con aire comprimido para deshidratar el sólido. Después del aislamiento, el producto se secó usando un horno de bandejas grande a 100-120 °C.

Las soluciones se prepararon en barriles de plástico limpios de 200 litros usando una mezcladora de alto cizallamiento para disolver los sólidos en DIW.

Para la solución de soda cáustica, el cabezal de mezcla se cubrió completamente por el agua antes de cambiar a la mezcladora. Entonces se añadió hidróxido sódico en perlas en un lote, seguido del carbonato sódico. La solución se agitó hasta que se había disuelto el sólido entero.

Para la solución de sulfato de magnesio/férrico, el cabezal de mezcla Unishear se cubrió completamente por el agua antes del cambio a la mezcladora. Se añadió el sulfato de magnesio al agua, seguido por la adición de la solución de sulfato férrico. La solución se agitó hasta que se había disuelto todo el sulfato de magnesio.

Para la precipitación, se usó DIW (agua desionizada) suficiente para solo cubrir las aspas del agitador en el recipiente del reactor (esto fue aprox. 68 kg de agua).

Se usaron unidades de control de flujo para suministrar los caudales apropiados de la solución de carbonato alcalino y de sulfato metálico.

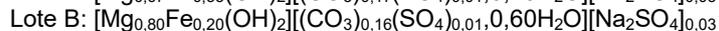
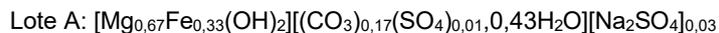
5 Después de poner en marcha la mezcladora de palas de hélice en el recipiente de reacción de 100 galones (aprox. 455 litros), se pusieron en marcha las bombas de alimentación. Las soluciones de carbonato alcalino y de sulfato metálico empezaron entonces a circular en el recipiente de reacción. Durante la precipitación, el pH de la mezcla de reacción se monitorizó usando un pH-metro. El pH objetivo fue 10,3 (+/- 0,2 unidades de pH). Necesitó aprox. 5-10 minutos antes de que el pH se estabilizara en la banda deseada. El pH se comprobó a intervalos regulares durante el tiempo de adición de una hora, y se ajustaron los caudales de tanto la corriente de carbonato como de sulfato según fuera necesario para alterar y controlar el pH. La temperatura también se comprobó a intervalos regulares. La temperatura de reacción aumentó lentamente parcialmente debido al calor de reacción y también debido a que las soluciones de alimentación estuvieron calientes debido a la acción de la mezcladora de alto cizallamiento durante la disolución o el calor de reacción. Cuando la temperatura se aproximó a 30 °C, se encendió el agua de refrigeración. El tiempo de adición total fue 60 minutos. Entonces, el lote se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C.

15 Entonces, el lote se filtró sobre un filtro prensa. Entonces, el lote de la prensa se sopló con aire comprimido durante aprox. 30-60 minutos y luego se descargó. Entonces, la torta se secó a 100-120 °C durante 16 horas en el horno de bandejas.

20 Se molieron pequeñas muestras de producto, para el análisis de muestras antes de la calcinación, usando un pistilo y mortero. Se molieron cantidades más grandes, para muestras que iban a calcinarse, en una mezcladora comercial Waring (mezcladora 800 E) durante no más de 8 minutos.

25 Las muestras se clasificaron usando un tamiz/tapa/receptor de 200 mm de diámetro, de acero inoxidable, de 106 µm certificado. La muestra se tamizó a mano, el material demasiado grande se devuelve a la muestra secada en existencia para volver a ser molido. Continuar hasta que toda la muestra es <106 µm de tamaño. Transferir el producto molido a un bolsa de plástico de auto-cierre y agitar la muestra para mezclarla minuciosamente.

30 Los materiales del lote A y el lote B fueron elegidos como objetivo por tener relaciones de Mg:Fe de 2:1 y 4:1, respectivamente, y las fórmulas moleculares reales encontradas por análisis fueron:



### 35 (b) Preparación de las sustancias de ejemplo según la invención

Se calcinaron muestras (tratamiento térmico de muestras hasta 1000 °C) por diferentes métodos, concretamente, calcinación giratoria, calcinación en lecho fluidizado y calcinación en horno estático estándar. Se dispusieron entre 10 g y 100 g de muestras molidas y tamizadas, según el método 4a y 4b, en el horno. Las muestras de 2:1 y 4:1 probadas por los diferentes métodos de calcinación a 500 °C y 3 horas produjeron mayor unión a fosfato y menor a Mg soluble frente a aquellas para el material sin calcinar, aunque las mejoras variaron dependiendo del método y las condiciones. El tratamiento en lecho fluidizado incluyó un experimento en el que la muestra se calentó en exceso durante 15 horas a 500 °C, que produjo una disminución en la unión a fosfato frente a aquella para no calcinado. A diferencia, todas las muestras tratadas con calor durante 3 horas a 500 °C mostraron un aumento en la unión a fosfato y disminución en el magnesio soluble con respecto al material no calcinado. Se usó el método del horno estático para calcinar muestras a diferentes temperaturas colocando las muestras durante solo 3 horas en el horno.

50 Se colocaron muestras de compuesto metálico mixto que pesaban entre 10-30 gramos en un plato tipo porcelana (por debajo de 500 °C) o plato tipo sílice (para temperaturas por encima de 500 °C). El diámetro de los platos o cuencos varió entre 7 y 16 cm. En todos los experimentos, el lecho de muestra se mantuvo por debajo de una profundidad de 1 cm. Se usaron cuatro hornos tipo estándar, concretamente, para temperaturas de hasta 500 °C: Gallenkamp (Oven300 plus series) y Vectstar (ML016), mientras que para temperaturas por encima de 500 °C Vectstar (HTL3 y SP14). Las muestras se dejaron en el horno precalentado durante una duración de 3 horas. Después de 3 horas, las muestras calcinadas se dispusieron en un desecador para enfriarse. Entonces, las muestras se almacenaron bajo condiciones secas y frías.

Los materiales tratados por calor así obtenidos se probaron entonces para la capacidad de unión a fosfato, magnesio soluble, contenido de agua absorbido en la superficie y también se sometieron a análisis de difracción de rayos X. Los métodos empleados se describen a continuación.

### 60 Método de prueba 1: Determinación del porcentaje de pérdida de agua de la superficie cristalina a 105 °C.

65 Las muestras que se habían dejado equilibrar durante varios días a 20 °C y 20 % de HR se secaron a 105 °C durante 4 horas y la pérdida en peso se expresó como un porcentaje. El secado a 105 °C elimina el agua absorbida de la superficie (es decir, agua no químicamente unida).

Se pesó con exactitud un plato de pesada seco limpio (crisol) y se registró el peso (W1). El crisol se cargó con de 1,0 a 3,0 g de muestra y se registró el peso total (W2). El crisol se colocó en un horno establecido a 105 °C durante 4 horas. Después de 4 horas el crisol se sacó del horno, se enfrió hasta temperatura ambiente en un desecador, se volvió a pesar y se registró el peso final (W3).

5

$$\text{El \% de pérdida a } 105\text{ °C} = \frac{(W2 - W3)}{(W2 - W1)} \times 100\%$$

#### Método de prueba 2: Determinación de la capacidad de unión a fosfato y magnesio soluble

10 Se preparó solución de fosfato de sodio 40 mM (pH 4) y se trató con el aglutinante de fosfato. El sobrenadante de la solución de fosfato se centrifugó y a continuación se diluyó la mezcla de aglutinante y se analizó por ICP-OES para 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 con plasma de acoplamiento inductivo.

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

20 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 transferencia a un matraz volumétrico de 1 l.

25 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. El volumen se enraso entonces con exactitud a 1 l usando agua AnalAR™ y se mezcló minuciosamente.

30 Se pesaron 0,4 g (+/- 0,005 g) de cada muestra en los tubos de extracción de sangre suministrados y se dispusieron en la gradilla. Todas las muestras se prepararon por duplicado. Se pipetearon alícuotas de 10 ml del tampón fosfato en cada uno de los tubos de extracción de sangre que contenían los materiales de prueba previamente pesados y se puso el tapón roscado. 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). Los recipientes se centrifugaron entonces a 3000 rpm y 20 °C durante 5 minutos. Las muestras se sacaron de la centrífuga y se pipetearon alícuotas de 2,5 ml del sobrenadante y se transfirieron a un tubo de extracción de sangre nuevo. Se pipetearon 7,5 ml de agua AnalAR™ a cada alícuota de 2,5 ml y se puso el tapón roscado y se mezclaron minuciosamente. Las soluciones se analizaron entonces en un ICP-OES calibrado.

35 La capacidad de unión a fosfato se determinó por: unión a fosfato (%) = 100 - (T<sub>P</sub>/S<sub>P</sub> x 100)

40 La liberación de magnesio se determinó por: Liberación de magnesio (mmol/l) = T<sub>Mg</sub> - S<sub>Mg</sub>

en la que:

45 T<sub>P</sub> = Valor de analito para fosfato en la solución de fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato.

S<sub>P</sub> = Valor de analito para fosfato en la solución de fosfato antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

T<sub>Mg</sub> = Valor de analito para magnesio en la solución de fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato.

S<sub>Mg</sub> = Valor de analito para magnesio en la solución de fosfato antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

#### 50 Método de prueba 3: 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 de Philips usando radiación de cobre K alfa generada a 40 kV y 55 mA.

#### 55 Resultados de pruebas experimentales

Los resultados de las pruebas anteriores realizadas en los materiales tratados con calor resultantes de los materiales de partida del lote A y lote B se presentan a continuación en la Tabla 1. Según la temperatura del tratamiento térmico, en cualquier caso, éstas se designan como a a m en la Tabla 1. El Ejemplo "a" es un ejemplo de control, que representa en cada caso el material de partida no tratado por calor. Los Ejemplos b, c, j, k y m son ejemplos de referencia.

60

Tabla 1

Ejemplo	Temp °C	Unión a PO <sub>4</sub>		Liberación de Mg soluble		Agua absorbida en la superficie		Especies metálicas mixtas
		Lote A %	Lote B %	Lote A mmoles/l	Lote B mmol/l	Lote A %	Lote B %	Lote A (pico a 34° θ asignado a la fórmula I) Recuentos de XRD
a	Sin calcinar	51,1	43,2	7,4	8,8	3,12	4,72	0
b	150	50,9	46,2	7,3	7,0	1,11	0,43	0
c	200	49,6	55,9	6,9	4,2	0,96	0,73	0
d	250	57,7	51,5	3,3	3,1	0,24	0,60	2100
e	300	61,7	54,8	2,0	2,6	0,52	0,46	2100
f	350	66,0	64,7	0,7	0,9	0,00	0,23	1700
g	400	65,2	61,2	0,7	0,7	0,25	0,61	1600
h	450	66,0	61,8	1,5	1,1	0,00	0,82	1600
i	500	64,0	84,6	0,8	0,3	0,96	0,96	1600
j	600	42,8	58,3	6,0	8,4	1,09	1,11	0
k	750	28,5	45,2	10,7	14,6	-	-	0
m	1000	17,6	13,0	13,3	19,5	-	-	0

Otros ejemplos se prepararon como se detalla a continuación usando métodos adicionales de preparación.

## 5 MÉTODO 2 (M2)

Se prepararon dos materiales de partida, designados solución 1 y solución 2, por el método explicado a continuación.

10 Se disolvieron sulfato de magnesio y sulfato de hierro en agua AnalaR™ para preparar la solución 1. En un recipiente separado se disolvieron carbonato sódico e hidróxido sódico en agua AnalaR™ para preparar la solución 2. Los pesos usados se calcularon dando la relación deseada de cationes metálicos. Las soluciones se añadieron entonces simultáneamente durante 50 minutos a agua de residuo agitada a caudales controlados suficientes para mantener el pH a 10,3 en la mezcla de reacción (+/- 0,2 unidades de pH) a una temperatura de reacción que no superaba 30 °C. Cuando las adiciones se completaron, la mezcla de reacción se mezcló durante otros 30 minutos y a continuación se filtró usando un sistema de filtración buchner. Entonces, el producto filtrado se lavó con porciones de 220 ml de agua AnalaR™ fría. Después del aislamiento el producto se secó usando un horno precalentado.

20 Para la preparación de la solución 1, se pesó agua AnalaR™ en un recipiente y se agitó usando una mezcladora superior, en la que se disolvió una cantidad apropiada de solución de sulfato de hierro (Ferripure, antiguamente Kemira). Una vez disuelto, se transfirió cuantitativamente sulfato de magnesio (sal de Epsom, antiguamente William Blythe) a la solución de sulfato de hierro agitada y se dejó disolver.

25 Para la preparación de la solución 2, se pesó agua AnalaR™ en un recipiente y se agitó usando una mezcladora superior, en la que se disolvió una cantidad apropiada de carbonato sódico (Pharmakarb, antiguamente Brunner Mond). Una vez disuelto, se transfirió cuantitativamente hidróxido sódico (sosa cáustica en perlas, antiguamente INEOS Chlor) a la solución de carbonato agitada y se dejó disolver.

30 Se dispuso un peso calculado de agua AnalaR™ en un recipiente. Se usaron unidades de control de flujo para suministrar los caudales apropiados de las soluciones de carbonato alcalino y de sulfato metálico.

35 Después de poner en marcha la mezcladora de palas de hélice en el recipiente que contenía el agua, se pusieron en marcha las bombas de alimentación. Las soluciones de carbonato alcalino y de sulfato metálico empezaron entonces a circular en el recipiente. Durante la precipitación, el pH de la reacción se monitorizó usando un pH-metro. El pH objetivo fue 10,3 (+/- 0,2 unidades de pH). Necesitó aprox. 5-10 minutos antes de que el pH se estabilizara en la banda deseada. El pH se comprobó a intervalos de 1 minuto durante el tiempo de adición de 50 minutos, y se ajustó el caudal de la corriente de carbonato según fuera necesario para controlar el pH. La temperatura también se comprobó a intervalos de 1 minuto. El tiempo de adición total fue 50 minutos. Entonces se agitó el lote durante 30 minutos después de la fase de adición.

40 La suspensión de producto se filtró entonces usando una bomba de vacío y matraz buchner con un papel de filtro sin cenizas endurecido Whatman™ (No 541). Después de filtrar, la torta de filtración se lavó con porciones de agua AnalaR™. Después del aislamiento, el producto lavado se transfirió a un recipiente y se secó en un horno precalentado a 120 °C.

45 La muestra de producto para el análisis se molió usando un molino de bolas (Retsch PM 100).

La muestra de producto para el análisis se trituró a través de un tamiz de acero inoxidable, 200 mm de diámetro, 106 µm, usando un agitador del tamiz (Retsch AS-200). El material demasiado grande se devolvió a la muestra secada

en existencia para volver a ser triturado, hasta que todo el material tuviera < 106 µm.

La composición de las soluciones 1 y 2 usadas para producir los Ejemplos 1 y 3, preparadas según el método M2, fue la siguiente:

5			
	Ejemplo	Solución 1	Solución 2
	Ejemplo 1	570 g de MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	277 g de NaOH
		552 g de solución de sulfato férrico	230 g de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
		1415 g de agua AnalaR™	1735 g de agua AnalaR™
	Ejemplo 2	412 g de MgSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	167 g de NaOH
	199 g	Solución de sulfato férrico	138 g de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
	928 g	Agua AnalaR™	1044 g de agua AnalaR™

La reacción para el ejemplo 1 puede describirse por la siguiente ecuación:



Cambiando la relación de cationes M<sup>II</sup> : M<sup>III</sup> a 2:1, 3:1, 4:1 se lograron diferentes materiales de composición.

### Método 3 (M3)

La preparación del producto fue como para el método detallado en M2, excepto que las dos soluciones se bombearon en un matraz con un rebosamiento a ~ 2 litros y agitando constantemente.

Después de desechar el primer litro, se recogieron 3-4 litros de suspensión que rebosa.

### Método 4 (M4)

La preparación del producto fue como para el método detallado en M2, excepto por la adición de las soluciones 1 y 2. En la producción de la suspensión y el posterior filtrado no se realizó proceso de lavado en el producto. Después del aislamiento, el producto sin lavar se transfirió a un recipiente y se secó en un horno precalentado a 120 °C.

### Método 5 (M5)

La preparación de un material de relación 4:1 se realizó como para el método detallado en M2, excepto la adición de soluciones A y B. En la producción de la suspensión el lote se dividió en dos mitades. Una mitad de la suspensión se trató como para el método M2, que implicó filtrar usando equipo de filtración buchner, lavado con el agua AnalaR™ requerida y secado en un horno precalentado a 120 °C. La segunda mitad de la suspensión se sometió a un proceso de envejecimiento que implicó transferir a un vaso de precipitados de vidrio y calentar en una manta calefactora a 60 °C durante 4 horas. El producto se filtró, se lavó y se secó como para M2. La muestra envejecida se usó entonces como Ejemplo 5.

### Método 6 (M6)

El Ejemplo 6 fue un compuesto metálico mixto de MgAl comercial (Macrosorb CT-100) conseguido de Ineos Silicas Ltd UK.

### Método (M7)

Esta vía implicó intercambio aniónico con iones cloruro.

A una suspensión con agitación de material de relación 3:1 (preparada por el método M3), se añadió una solución de ácido clorhídrico durante 20 minutos a un caudal controlado suficiente para mantener el pH 9,5 a 10,5 en la mezcla de reacción. Esta adición se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno, se logró purgando la suspensión a través de la etapa de adición con una corriente de nitrógeno. Cuando la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó durante otros 5 minutos con purga de nitrógeno, y a continuación se filtró usando un sistema de filtración buchner. Entonces, el producto filtrado se lavó con porciones 9 x 220 ml de agua AnalaR™ fría. Después del aislamiento el producto se secó usando un horno precalentado.

Para la preparación de la suspensión de reserva, se pesaron 22 g de material de relación 3:1 y se transfirieron cuantitativamente a un recipiente que contenía 200 ml de agua AnalaR™ agitada usando una mezcladora superior. La suspensión resultante se sometió a purga continua con nitrógeno.

Para la preparación de solución de ácido clorhídrico, se diluyó una solución madre 1 M dando una solución 0,05 M adecuada. La solución se purgó con nitrógeno durante 30 minutos antes de uso.

Después de poner en marcha la mezcladora superior en el recipiente que contenía la suspensión de reserva, la bomba de alimentación se puso en marcha introduciendo la solución de ácido clorhídrico en el recipiente. Durante la fase de adición, el pH de la reacción y la temperatura se monitorizaron usando un pH-metro. El tiempo de adición total fue 20 minutos. Después de la fase de adición, el lote se agitó entonces durante 5 minutos con purga continua de nitrógeno.

La suspensión de producto se filtró entonces usando una bomba de vacío y matraz buchner con un papel de filtro sin cenizas endurecido Whatman™ (No 541). Después de filtrar, la torta de filtración se lavó con 9 porciones de 220 ml de agua AnalaR™. Después del aislamiento, el producto lavado se transfirió a un recipiente y se secó en un horno precalentado a 120 °C.

La muestra de producto para el análisis se molió usando un molino de bolas (Retsch PM 100).

La muestra de producto para el análisis se trituró a través de un tamiz de acero inoxidable, 200 mm de diámetro, 106 µm, usando un agitador del tamiz (Retsch AS-200). El material demasiado grande se devolvió a la muestra secada en existencia para volver a ser triturado, hasta que todo el material tuviera < 106 µm.

#### Método de prueba 4 Análisis de carbonato

Se quemó 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 CO<sub>2</sub> que se pasa a través de una trampa de humedad antes de ser medido por un detector de infrarrojos. Comparando con un patrón de concentración conocida, puede encontrarse el contenido de carbono de la muestra.

Se usó un analizador de carbono y de azufre Leco SC-144DR, con suministro de oxígeno, navecillas de combustión de cerámica, lanza y pinzas de navecilla.

Se pesaron 0,2 g (+/- 0,01 g) de muestra en una navecilla de combustión. La navecilla se dispuso entonces en el horno Leco y se analizó el contenido de carbono.

El análisis se realizó por duplicado.

El % de carbonato se determinó por:

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

en la que C<sub>1</sub> y C<sub>2</sub> son resultados de carbono individuales.

$$\% \text{ de CO}_3 = \% \text{ de C} \times 60/12.$$

#### Método de prueba 5 Análisis de XRF

El análisis de XRF del producto se realizó usando un espectrómetro de XRF dispersivo de longitud de onda Philips PW2400. La muestra se fusionó con tetra/metaborato de litio 50:50 (alta pureza) y se presentó al instrumento como una perla tipo vidrio.

Todos los reactivos usados son de calidad analítica o equivalente, a menos que se especifique. Agua AnalaR™, flujo de tetraborato de litio 50 % metaborato 50 % (ICPH Fluore-X 50 de calidad de alta pureza).

Se usaron un horno de mufla capaz de 1025 °C, pinzas alargadas, pinzas de mano, bandeja de colada de Pt/5 % de Au y plato 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 plato de Pt/5 %/Au. Los dos constituyentes se mezclaron suavemente en el plato usando una espátula, antes de la colocación en el horno preajustado a 1025 °C durante 12 minutos. El plato se agitó a 6 minutos y 9 minutos para garantizar la homogeneidad de la muestra. También a los 9 minutos, la bandeja de colada se dispuso en el horno para permitir el equilibrio de temperatura. Después de 12 minutos, la muestra fundida se vertió en la bandeja de colada, que se sacó del horno y se dejó enfriar. La composición de la perla se determinó usando el espectrofotómetro.

Detalles de las relaciones M<sup>II</sup>:M<sup>III</sup> y métodos de preparación se detallan en la Tabla 2 para las muestras A y B originales, y para las muestras 1 a 7 adicionales.

ES 2 599 152 T3

Tabla 2

Composiciones de compuestos metálicos usados para experimentos de calcinación				
Ejemplo		Relación molar M <sup>II</sup> :M <sup>III</sup>	Tipo de anión	Método de preparación
A	Mg y Fe	2	carbonato	M1
B	Mg y Fe	4	carbonato	M1
1	Mg y Fe	2	carbonato	M2
2	Mg y Fe	3	carbonato	M3
3	Mg y Fe	4	carbonato	M2
4	Mg y Fe	2	carbonato	M4
5	Mg y Fe	4	carbonato	M5
6	Mg y Al	3	carbonato	M6
7	Mg y Fe	3	cloro	M7

La Tabla 3 muestra los resultados del análisis composicional (nominalmente expresado como porcentajes de óxido) para los ejemplos para materiales no calcinados y para calcinados.

5

En las Tablas 3 y 4, muestras calcinadas durante más de 3 horas, o calcinadas a una temperatura fuera de 250 a 500 °C, son ejemplos de referencia.

Tabla 3

Lote inicial	Temp °C	Tiempo de calcinación	porcentaje en peso expresado como óxido						
			% de Na <sub>2</sub> O	% de MgO	% de Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	% de H <sub>2</sub> O	% de CO <sub>2</sub>	% de SO <sub>3</sub>	% de CO <sub>3</sub>
A	u		1,98	29,71	28,39	28,92	7,97	3,03	10,9
A	300	3 h	2,44	35,49	33,74	17,88	7,79	2,66	10,6
A	500	3 h	1,64	42,28	41,78	6,19	1,87	6,25	2,6
A	600	3 h	3,19	45,81	43,64	3,65	0,36	3,36	0,5
A	1000	3 h	3,25	47,14	45,08	0,00	0,00	4,61	0,0
B	u		1,74	37,06	18,64	31,40	8,02	3,14	10,9
B	300	3 h							
B	500	3 h					1,89		2,6
B	600	3 h					0,24		0,3
B	1000	3 h					0,00		0,0
1	u		0,05	28,08	28,72	34,82	6,47	1,86	8,8
1	300	3 h	0,05	30,82	31,07	29,54	6,60	1,92	9,0
1	500	3 h	0,05	37,23	38,00	20,96	1,11	2,65	1,5
1	750	3 h					0,00		0,0
2	u		0,05	32,78	22,43	36,47	6,82	1,45	9,3
2	500	3 h	0,05	53,81	36,63	5,69	0,51	3,31	0,7
3	u		0,05	37,26	19,31	34,07	6,99	2,32	9,5
3	200	3 h	0,05	43,63	22,64	22,77	8,17	2,74	11,1
3	500	3 h	0,05	59,12	31,03	5,00	1,00	3,80	1,4
4	u		20,91	17,70	17,21	15,77	7,85	20,56	10,7
4	300	3 h	22,35	20,13	19,10	8,50	8,04	21,88	11,0
4	500	3 h	26,75	23,17	22,44	4,16	3,28	20,20	4,5
4	750	3 h					0,83		1,1
5	u		0,05	40,14	20,70	29,39	7,98	1,74	10,9
5	200	3 h	0,05	42,91	21,89	24,56	8,75	1,84	11,9
5	500	3 h	0,05	57,01	29,54	9,00	1,93	2,48	2,6
6	u								
6	300	3 h							
6	500	3 h							
6	750	3 h							
7	u		0,05	35,62	24,85				
7	500	3 h							
7	750	3 h							
2	500	5 min	0,09	43,34	42,84	8,94	2,09	2,70	2,8
2	500	16 h	1,34	45,41	44,83	4,33	1,25	2,84	1,7

u = material no calcinado

10

Tabla 4

	Temp	Calc.	Constantes de la fórmula $[M^{II}(1-a)M^{III}(a)O_bA^{n-}_c \cdot zH_2O]$					Unido a PO <sub>4</sub>	Mg liberado
	°C	tiempo	a	b	c	z	$\sum cn/a$	% en peso	mmol/l
A	u		x0,33	-	y0,17	m1,47	-	51,1	7,4
A	300	3 h	0,32	1,03	0,14	0,76	0,84	61,7	2,0
A	500	3 h	0,33	1,11	0,06	0,22	0,34	64,0	0,8
A	600	3 h	0,32	1,15	0,01	0,12	0,07	42,8	6,0
A	1000	3 h	0,33	1,15	0,01	0,00	0,09	17,6	13,3
B	u		x0,20	-	y0,16	-	-	43,2	8,8
B	300	3 h						54,8	2,6
B	500	3 h						84,6	0,3
B	600	3 h						58,3	8,4
B	1000	3 h						13,0	19,5
1	u		x0,34	-	y0,14	m1,83	-	67,6	6,0
1	300	3 h	0,34	1,04	0,13	1,42	0,77	73,2	0,2
1	500	3	0,34	1,15	0,02	0,83	0,11	80,0	0,4
1	750	3 h						51,0	12,1
2	u		x0,26	-	y0,14	m1,85	-	59,7	7,8
2	500	3 h	0,26	1,12	0,01	0,18	0,09	79,4	0,3
3	u		x0,21	-	y0,14	m1,62	-	51,7	5,9
3	200	3 h	0,21	0,97	0,14	0,93	1,33	64,8	1,7
3	500	3 h	0,21	1,08	0,02	0,15	0,20	91,3	0,1
4	u		x0,33	-	y0,62	m1,34	-	28,3	2,8
4	300	3 h	0,32	0,59	0,57	0,64	3,55	30,7	3,5
4	500	3 h	0,33	0,82	0,34	0,27	2,10	17,1	1,4
4	750	3 h						10,6	0,5
5	u		x0,21	-	y0,14	m1,30	-	66,2	3,4
5	200	3 h	0,20	0,95	0,15	1,02	1,45	67,6	1,6
5	500	3 h	0,21	1,08	0,02	0,28	0,24	87,1	0,0
6	u			-				42,8	8,13
6	300	3 h						47,6	3,32
6	500	3 h						94,2	0
6	750	3 h						71,7	1,87
7	u		x0,26	-			-	44,3	6,55
7	500	3 h						72,6	0,36
7	750	3 h						64,1	0,71
2	500	5 min	0,33	1,14	0,03	0,31	0,18	84,6	0,15
2	500	16 h	0,33	1,15	0,02	0,14	0,10	73,5	1,05

u = no calcinado

Obsérvese que para el material no calcinado, que está en forma de la fórmula (II), los valores de x, y y m se han indicado en la tabla en lugar de a, c y z.

5

En la Tabla 4, % de H<sub>2</sub>O se calcula del siguiente modo:

$$\% \text{ de H}_2\text{O} = 100 \% - (\% \text{ de Na}_2\text{O} \% \text{ de MgO} + \% \text{ de Fe}_2\text{O}_3 + \% \text{ de SO}_3 + \% \text{ de CO}_2)$$

10 Por % se indica % en peso/peso. El % de Na<sub>2</sub>O % de MgO + % de Fe<sub>2</sub>O + % de SO<sub>3</sub> se determinó por XRF; el % de CO<sub>2</sub> se determinó por análisis de carbono por LECO

$$\% \text{ de CO}_2 = (\text{Mw de CO}_2/\text{Mw de CO}_3) \times (\% \text{ de CO}_3) = 44/60 * \% \text{ de CO}_3$$

15 Los valores para a, b, c y z se derivaron en la Tabla 4 de los valores en la Tabla 3 del siguiente modo (en los cálculos, M<sub>w</sub> indica peso molecular).

Cálculo de a

20

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

Sustituyendo las fracciones molares en esta fórmula da

$$a = (2 \times \% \text{ de Fe}_2\text{O}_3 / \text{Mw de Fe}_2\text{O}_3) / ((\% \text{ de MgO} / \text{Mw de MgO}) + (2 \times \% \text{ de Fe}_2\text{O}_3 / \text{Mw de Fe}_2\text{O}_3))$$

25

## ES 2 599 152 T3

Mw de Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 159,6  
 Mw de MgO = 40,3  
 Valores de % de Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y % de MgO de la Tabla 4

### 5 Cálculo de c

Fracción molar de metal trivalente (Fe<sup>III</sup>) dividida entre la fracción molar de anión (CO<sub>3</sub> = a dividido entre c).

$$(2 \times \% \text{ de Fe}_2\text{O}_3 / \text{Mw de Fe}_2\text{O}_3) / (\% \text{ de CO}_3 / \text{Mw de CO}_3) = a/c$$

10 Sustituyendo el valor de a y los pesos moleculares y el % en peso/peso (Tabla 3) para Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y CO<sub>3</sub> en la ecuación anterior da c.

$$c = 0,33 (\% \text{ de CO}_3 / \text{Mw de CO}_3) / 2 \times \% \text{ de Fe}_2\text{O}_3 / \text{Mw de Fe}_2\text{O}_3$$

15 La fracción molar de SO<sub>4</sub> disponible como anión intercapa se calculó restando de la cantidad total de SO<sub>4</sub> la cantidad de SO<sub>4</sub> que se asociaría al Na<sub>2</sub>O en forma de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El valor para el SO<sub>4</sub> intercambiable se añadió entonces a la fracción molar de ese para el anión carbonato en el cálculo anterior.

### 20 Cálculo de b

b se calcula suponiendo que la fórmula [M<sup>II</sup>(<sub>1-a</sub>)M<sup>III</sup>(<sub>a</sub>)O<sub>b</sub>A<sup>n-</sup><sub>c</sub>.zH<sub>2</sub>O] es de carga neutra.

25 Esto significa que el total del producto de la carga asociado a cada elemento y las constantes a, b, c debe ser cero, resultando la siguiente ecuación:

$$2(1-a) + 3a + (-2b) + (-nc) = 0$$

30 ésta puede reescribirse como:

$$b = \frac{(2 + a - nc)}{2}$$

sustituyendo n = 2 (carga para el anión carbonato) y el valor para a y c en la fórmula anterior da b.

### 35 Cálculo de z

La fracción molar de metal trivalente (Fe<sup>III</sup>) dividida entre la fracción molar de H<sub>2</sub>O = a dividido entre z.

$$(2 \times \% \text{ de Fe}_2\text{O}_3 / \text{Mw de Fe}_2\text{O}_3) / (\% \text{ de H}_2\text{O} / \text{Mw de H}_2\text{O}) = a/z$$

40 El sustituir a y el peso molecular y el % en peso/peso (Tabla 4) para H<sub>2</sub>O y Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en la ecuación anterior da z.

$$z = 0,33 (\% \text{ de H}_2\text{O} / \text{Mw de H}_2\text{O}) / 2 \times \% \text{ de Fe}_2\text{O}_3 / \text{Mw de Fe}_2\text{O}_3$$

### 45 Cálculo de $\sum cn/a$

Se calculó sustituyendo los valores de c, n y a.

### 50 Efecto del pH

La Tabla 6 a continuación muestra el efecto del pH de la solución de fosfato sobre la unión y liberación de magnesio.

Tabla 6

Aglutinante fosfato	de	Temp de calcinación	PO <sub>4</sub> unido		Liberación de Mg	
			pH = 4	pH=7	pH = 4	pH = 7
			%	%	mmol/l	mmol/l
Ejemplo 1		500 °C durante 3 h	81	79	0,07	0,06
Ejemplo 1		no calcinado	56	57	0,32	0,16

55 Los resultados de la Tabla 6 se obtuvieron por la prueba de unión a fosfato como se describe en el método de prueba 2, pero con los siguientes cambios: se disolvieron 0,5 g de aglutinante de fosfato en 125 ml de solución de 4 mmol/l de fosfato. Las muestras se incubaron entonces en matraces cónicos de polipropileno en un baño con agitación de agua a 37 °C y 200 rpm durante 30 minutos.

## REIVINDICACIONES

1. Una sustancia para su uso como un medicamento, que comprende un compuesto metálico mixto sólido que se une a fosfato de fórmula (I):

5



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es  $Fe^{3+}$ ;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $a = \text{moles de } M^{III} / (\text{moles de } M^{II} + \text{moles de } M^{III})$ ;  $2+a = 2b + \sum cn$  y  $\sum cn < 0,9a$ , en la que el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura en un intervalo de 250 °C a 500 °C durante 3 horas o menos.

10

2. Una sustancia para su uso como un medicamento según la reivindicación 1, en la que en la fórmula (I),  $a \geq 0,3$ .

15

3. Una sustancia para su uso como un medicamento según la reivindicación 1, en la que en la fórmula (I),  $a < 0,3$ .

4. Una sustancia para su uso como un medicamento según la reivindicación 2, en la que en la fórmula (I),  $0,03a < \sum cn < 0,5a$ .

20

5. Una sustancia para su uso como un medicamento según la reivindicación 3, en la que en la fórmula (I),  $0,03a < \sum cn < 0,7a$ .

6. Una sustancia para su uso como un medicamento según cualquier reivindicación precedente, en la que el compuesto metálico mixto sólido tiene menos del 2 %, preferentemente menos del 1,5 %, más preferentemente menos del 1 % en peso de agua absorbida en la superficie de la unidad cristalina.

25

7. Una sustancia para su uso como un medicamento, que comprende un compuesto metálico mixto sólido obtenido u obtenible calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 250 °C a 500 °C durante 3 horas o menos.

30

8. Una sustancia para su uso como un medicamento según la reivindicación 7, en la que el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):

35



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \sum yn$ ,  $0 < x \leq 0,5$ ,  $0 < y \leq 1$  y  $0 < m \leq 10$ .

40

9. Una sustancia para su uso como un medicamento según la reivindicación 8, en la que en la fórmula (II),  $x \geq 0,3$ .

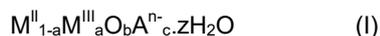
10. Una sustancia para su uso como un medicamento según la reivindicación 8, en la que en la fórmula (II),  $x < 0,3$ .

45

11. Una sustancia para su uso como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que la sustancia tiene un 10 % mayor de capacidad de unión a fosfato con respecto al compuesto de fórmula (II) del que puede obtenerse.

12. Uso en la fabricación de un medicamento para la unión de fosfato en un animal en necesidad del mismo de una sustancia que comprende un compuesto metálico mixto sólido que se une a fosfato de fórmula (I):

50

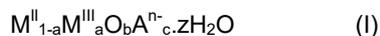


donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es  $Fe^{3+}$ ;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $a = \text{moles de } M^{III} / (\text{moles de } M^{II} + \text{moles de } M^{III})$ ;  $2+a = 2b + \sum cn$  y  $\sum cn < 0,9a$ , en la que el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura en un intervalo de 250 °C a 500 °C durante 3 horas o menos.

55

13. Uso en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia, de una sustancia que comprende un compuesto metálico mixto sólido que se une a fosfato de fórmula (I):

60



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es  $Fe^{3+}$ ;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $a = \text{moles de } M^{III} / (\text{moles de } M^{II} + \text{moles de } M^{III})$ ;  $2+a = 2b + \sum cn$  y  $\sum cn < 0,9a$ , en la que el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura en un intervalo de 250 °C a 500 °C durante 3 horas o menos.

65

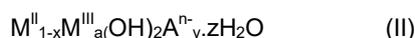
14. Uso según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que en la fórmula (I), a es  $\geq 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,5a$ .

5 15. Uso según la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que en la fórmula (I), a es  $< 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,7a$ .

10 16. Uso en la fabricación de un medicamento, para la unión de fosfato en un animal en necesidad del mismo, de una sustancia obtenible calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 250 °C a 500 °C durante tres horas o menos.

17. Uso en la fabricación de un medicamento, para la profilaxis o el tratamiento de hiperfosfatemia, de una sustancia obtenible calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 250 °C a 500 °C durante tres horas o menos.

15 18. Uso según la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en el que el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



20 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \sum ny$ ; y  $0 < x \leq 0,5$ ;  $0 \leq m \leq 10$ .

19. Uso, según la reivindicación 18, en el que en la fórmula (II), x es  $\geq 0,3$ .

25 20. Uso, según la reivindicación 18, en el que en la fórmula (II), x es  $< 0,3$ .

21. Un método de preparación de una sustancia para su uso como un medicamento, comprendiendo el método calentar un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 250 °C a 500 °C durante tres horas o menos.

30 22. Un método según la reivindicación 21, en el que el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



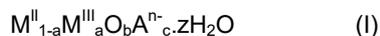
35 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \sum ny$ ; y  $0 < x \leq 0,5$ ,  $0 \leq m \leq 10$ .

23. Un método según la reivindicación 22, en el que en la fórmula (II), x es  $\geq 0,3$ .

40 24. Un método según la reivindicación 22, en el que en la fórmula (II), x es  $< 0,3$ .

25. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en el que el material de partida está sustancialmente libre de partículas superiores a 100  $\mu m$ .

45 26. Una formulación farmacéutica que comprende: un compuesto metálico mixto sólido que se une a fosfato de fórmula (I):



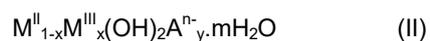
50 donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es  $Fe^{3+}$ ;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente; a = moles de  $M^{III}$  / (moles de  $M^{II}$  + moles de  $M^{III}$ );  $2+a = 2b + \sum cn$  y  $\sum cn < 0,9a$ ; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura en un intervalo de 250 °C a 500 °C durante 3 horas o menos.

55 27. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 26, en la que en la fórmula (I), a es  $\geq 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,5a$ .

28. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 26, en la que en la fórmula (I), a es  $< 0,3$  y preferentemente  $0,03a < \sum cn < 0,7a$ .

60 29. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto metálico mixto sólido obtenible calentando un material de partida que comprende una estructura de hidróxido de doble capa a una temperatura de 250 °C a 500 °C durante tres horas o menos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 30. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 29, en la que el material de partida comprende un compuesto de fórmula (II):



donde  $M^{II}$  es al menos un metal bivalente;  $M^{III}$  es al menos un metal trivalente;  $A^{n-}$  es al menos un anión n-valente;  $x = \sum ny$ ; y  $0 < x \leq 0,5$ ,  $0 \leq m \leq 10$ .

- 5
31. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 30, en la que en la fórmula (II),  $x$  es  $\geq 0,3$ .
32. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 30, en la que en la fórmula (II),  $x$  es  $< 0,3$ .
- 10
33. Un método de preparación de una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, comprendiendo el método mezclar el compuesto metálico mixto sólido que se une a fosfato, el vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, cualquier otro componente.