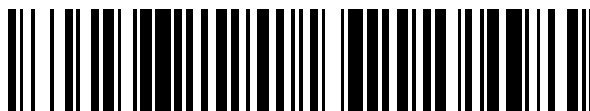


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 716**

51 Int. Cl.:

A61P 3/12 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/12 (2006.01)
A61K 35/02 (2015.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2013** **PCT/EP2013/061255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013** **WO13182485**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2013** **E 13729620 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019** **EP 2854823**

54 Título: **Mineral de arcilla para la reducción de fosfatos inorgánicos, en particular en el contexto de una terapia de sustitución renal**

30 Prioridad:

04.06.2012 DE 102012209411

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

05.11.2019

73 Titular/es:

FIM BIOTECH GMBH (50.0%)
Am Kupfergraben 6A
10117 Berlin, DE y
FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (50.0%)

72 Inventor/es:

MITZNER, STEFFEN;
KERKHOFF, CLAUS;
EMMRICH, FRANK;
BREITRÜCK, ANNE;
BODAMMER, PEGGY;
KRÜGER, GERD y
DALLWIG, RAINER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 729 716 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

Mineral de arcilla para la reducción de fosfatos inorgánicos, en particular en el contexto de una terapia de sustitución renal

La presente invención se refiere a un mineral de arcilla que contiene silicato para su uso como agente para la reducción de la concentración de fosfatos inorgánicos en líquidos corporales y líquidos de diálisis de acuerdo con la reivindicación 1.

Descripción

Los fosfatos desempeñan en el metabolismo humano un papel importante y son de vital importancia para el funcionamiento del organismo humano. Los fosfatos se introducen habitualmente mediante la alimentación y se reabsorben en el intestino. Hasta el 70 % de los fosfatos ingeridos con la alimentación se excretan a través del riñón y la orina. El resto se aprovecha en el organismo. En el caso de humanos con riñones sanos se encuentra la cantidad de fosfato excretado en la orina por día en promedio en 900 mg.

Si se sobrepasan, sin embargo, los valores de fosfato normales en sangre, se produce, debido al producto de solubilidad bajo de fosfato de calcio, su deposición en el sistema vascular y una calcificación unida a ello.

En el caso de una capacidad de excreción deficiente del riñón, tal como por ejemplo en el caso de la insuficiencia renal, se acumula en el paciente fosfato en el organismo en cantidad indeseada, de modo que se produce un elevado nivel de fosfato en sangre (hiperfosfatemia).

La insuficiencia renal crónica está caracterizada por una pérdida progresiva lenta de la función renal. Las causas principales son inflamaciones e infecciones de los riñones, estrechamiento de las vías urinarias eferentes y enfermedades renales congénitas. En países industrializados se acumula sin embargo la insuficiencia renal mediada por diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial. La insuficiencia renal puede tratarse solo mediante una terapia de sustitución renal en forma de una terapia de por vida con diálisis o trasplante de riñón.

La hemodiálisis extracorpórea mecánica es para pacientes con insuficiencia renal una terapia vital, que debe asumir en parte durante muchos años la función excretora del riñón. En Alemania se atiende aprox. a 78.000 pacientes con una terapia de sustitución renal. Mundialmente, más de 5 millones de personas padecen de enfermedad renal crónica. A pesar del desarrollo y de la mejora continuos de la técnica de diálisis, los pacientes de diálisis muestran una tasa de morbilidad y mortalidad que se encuentra significativamente por encima del nivel de la población normal. Esto está fundamentado en complicaciones secundarias en varios sistemas orgánicos debido a una acumulación continua de toxinas urémicas que son responsables del elevado riesgo cardiovascular.

Actualmente se conocen 115 toxinas urémicas, siendo fosfato una de ellas. El fosfato del grupo de las toxinas urémicas solubles en agua de bajo peso molecular está sujeto a un control permanente, dado que la insuficiencia renal crónica conduce a una hiperfosfatemia y es un factor de riesgo decisivo para la mortalidad. Una reducción de la introducción de fosfato debe conseguirse mediante diálisis, una alimentación pobre en fosfato y una ingesta de medicamentos de unión a fosfato. La reducción de la concentración de fosfato durante la diálisis en plasma es sin embargo a este respecto solo insuficiente, de modo que es necesaria una reducción adicional de la introducción de fosfato exógena.

Por medio de la eliminación de fosfato mediante medicamentos de unión a fosfato deben unirse las cantidades de fosfato ingeridas con la alimentación en el tracto gastrointestinal y debe impedirse la incorporación en el torrente sanguíneo. Los agentes terapéuticos establecidos son sales de aluminio y de calcio. Éstos se caracterizan sin embargo por efectos secundarios considerables. Así, las deposiciones de aluminio en el sistema esquelético y el cerebro conducen a graves alteraciones de la hematopoyesis y de funciones cerebrales. Las sales de calcio son muy desventajosas debido a un desarrollo de una hipercalcemia y al aumento del fosfato de calcio. Sevelamer y carbonato de lantano (Fosrenol) son agentes de unión a fosfato libres de calcio y aluminio nuevos. A los efectos secundarios más frecuentes de todos los cuatro agentes de unión a fosfato pertenecen molestias del tracto gastrointestinal. Así puede por ejemplo Fosrenol, tal como también los otros agentes de unión a fosfato usados clínicamente alteraciones gastrointestinales, tal como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dolor de cabeza, ataques espasmódicos y encefalopatías. El lantano tiene además un largo tiempo de vida medio y se acumula en huesos y distintos tejidos, tal como dientes, hígado, riñón o cerebro.

Además, la terapia medicamentosa es duradera y representa por consiguiente una carga de costes considerable para el sistema de salud pública.

Por el documento WO 2009/050468 A1 se conoce el uso de compuestos metálicos mixtos como agentes de unión a fosfato. En este caso se trata preferentemente de sustancias que contienen iones metálicos di- y trivalentes. Como cationes metálicos divalentes se mencionan a este respecto Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} , La^{2+} , Ce^{2+} y Ni^{2+} . Los cationes metálicos trivalentes pueden ser entre otros Mn^{3+} , Fe^{3+} , La^{3+} y Ce^{3+} . Las composiciones de este tipo

presentan una estructura de "hidróxidos de doble capa" y se designan también como minerales de arcilla aniónicos.

La presente invención se basa por tanto en el problema de poner a disposición un compuesto o bien una composición para la reducción de la introducción de fosfato exógena o para la reducción del contenido de fosfato en plasma, que no presente los inconvenientes mencionados anteriormente.

Este objetivo se consigue mediante un mineral de arcilla que contiene silicato con las características de la reivindicación 1.

De manera correspondiente se facilita un mineral de arcilla que contiene silicato para su uso como agente para la reducción de la concentración de fosfato inorgánico en líquidos corporales o líquidos de diálisis para el tratamiento de hiperfosfatemia. Como líquidos corporales se consideran en particular sangre, plasma y/o el líquido de contenido intestinal de humanos.

El mineral de arcilla que contiene silicato que va a usarse presenta un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 1,5 μm y de acuerdo con la invención antes de su uso se trata térmicamente a una temperatura entre 400 °C y 800 °C, preferentemente entre 500 °C y 700 °C, en particular preferentemente a 550 °C durante un espacio de tiempo de 60 min a 240 min, preferentemente de 90 min a 180 min, en particular preferentemente 120 min.

El tratamiento térmico del mineral de arcilla que contiene silicato antes de su uso produce una deshidratación completa y una eliminación de carbono orgánico contenido eventualmente en el mineral de arcilla y otras sustancias orgánicas. El mineral de arcilla tratado térmicamente presenta sorprendentemente una capacidad de unión a fosfato mejorada en comparación con el mineral de arcilla no tratado. También, el mineral de arcilla tratado térmicamente en comparación con los agentes de unión a fosfato usados normalmente hasta ahora presenta una capacidad de unión a fosfato elevada o bien una capacidad de unión a fosfato equivalente sin embargo sin sus efectos secundarios indeseados, en particular en el caso de una administración oral.

El mineral de arcilla que contiene silicato es adecuado para la reducción de la concentración de fosfato inorgánico, en particular en el plasma sanguíneo, para el tratamiento de la hiperfosfatemia, en particular en el contexto de una terapia de sustitución renal. El mineral de arcilla puede usarse según esto para la preparación de una composición para el tratamiento de hiperfosfatemia.

Por consiguiente se usa en cuestión un mineral de arcilla que contiene silicato como adsorbedor de fosfato. Estos minerales ofrecen, debido a propiedades específicas tal como capacidad de hinchamiento, capacidad de intercambio de iones, capacidad para la tixotropía y adsorción de micotoxinas o lipopolisacáridos (LPS), las más diversas posibilidades de uso en ser humano y animal.

De manera correspondiente a la presente invención está previsto según esto ingerir el mineral de arcilla que contiene silicato o bien por vía oral para la reducción de la introducción de fosfato exógena, como también usarlo de manera externa, es decir sin ingesta oral, directamente en el líquido de diálisis durante el proceso de diálisis para la reducción del contenido de fosfato. En el caso de una ingesta oral puede usarse el mineral de arcilla también sin tratamiento térmico, es decir en su forma de partida.

En otra forma de realización preferente, el mineral de arcilla que contiene silicato antes de su uso tras el tratamiento térmico se enriquece con cationes divalentes, en particular iones de magnesio. El enriquecimiento del mineral de arcilla térmicamente tratado con cationes divalentes, tal como por ejemplo iones magnesio conduce a una capacidad de unión a fosfato otra vez mejorada del mineral de arcilla. En principio pueden usarse en cuestión todos los cationes divalentes, teniéndose que prestar atención únicamente a la compatibilidad de los cationes divalentes. Así es recomendable usar en lugar de o adicionalmente a los iones Mg^{2+} mencionados también iones Ca^{2+} o iones Fe^{2+} .

El contenido de catión divalente como Mg^{2+} en el mineral de arcilla que contiene silicato puede encontrarse en un intervalo entre el 5 y el 20 % en proporción de masa (con respecto al mineral de arcilla seco), preferentemente entre el 5 y el 15 % en proporción de masa, en particular preferentemente en el 10 % en proporción de masa. Así, por ejemplo 1 g de mineral de arcilla adsorbido con Mg^{2+} presenta 100 mg de Mg^{2+} .

El enriquecimiento del mineral de arcilla que contiene silicato con cationes divalentes, tal como los iones magnesio se realiza preferentemente usando una sal de magnesio, en particular cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, con una proporción de masa entre el 30 y el 70 %, preferentemente el 45 y el 60 %.

En una forma de realización se prepara la solución que contiene iones magnesio que va a usarse en un procedimiento de electrolisis por diafragma. A este respecto se disocia mediante una electrolisis una solución de cloruro de magnesio en un anolito (agua clorada) y en un catolito (agua de magnesio). Un diafragma separa ambas aguas una de otra. El anolito es muy ácido y se oxida, el catolito es muy básico y se reduce. La solución de magnesio tiene preferentemente un valor de pH entre 7-10, en particular en aprox. 9.

En otra forma de realización preferente, el mineral de arcilla tratado térmicamente y enriquecido con iones magnesio presenta un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 1 μm , preferentemente de 0,3 a 0,8 μm , en particular preferentemente de 0,5 μm . La molienda del mineral de arcilla puede realizarse por ejemplo en un molino de bolas agitador.

La capacidad de unión a fosfato del mineral de arcilla que contiene silicato modificado, es decir del mineral de arcilla tratado térmicamente, enriquecido con iones magnesio y que va a molerse hasta obtener un tamaño de partícula promedio de 0,4-0,6 μm , se encuentra de manera aproximada esencialmente por encima de la capacidad de unión a fosfato del mineral de arcilla no tratado (aprox. en el factor 600) y se encuentra por consiguiente incluso por encima de la capacidad de unión a fosfato de los agentes de unión a fosfato conocidos hasta ahora, tal como por ejemplo Fosrenol sin presentar sus inconvenientes tal como intolerancias gastrointestinales.

Los minerales pueden clasificarse generalmente en 10 clases distintas, pudiéndose dividir cada clase de por sí de nuevo en varias subclases distintas. Muchos minerales tienen sus campos de uso preferentes. Para procesos adsorptivos se usan en particular del grupo de silicatos el silicato de estructura zeolita y el silicato estratificado montmorillonita. Para una mejor comparabilidad de las distintas calidades de montmorillonita se destaca el término bentonita, cuya composición mineralógica debe contener al menos del 60 al 70 % de montmorillonita. Para muchas aplicaciones técnicas es esta formación de grupos muy útil. La acción de minerales en sistemas biológicos sobrepasa sin embargo bastante a procesos de adsorción. Por tanto no es eficaz la única fijación a solo una proporción de montmorillonita a ser posible alta en el compuesto mineral.

Los compuestos o bien matrices minerales que se producen en la naturaleza con frecuencia, con minerales de arcilla en estratos alternos (mixedlayer) como parte constituyente principal, se usan para aplicaciones de adsorción y catalíticas debido a sus superficies, capacidades de hinchamiento y capacidades de intercambio de cationes medibles más bajas en comparación con capas de montmorillonita puras.

Ha resultado ahora que compuestos o bien matrices minerales que se producen en la naturaleza de origen marino están constituidos por mixedlayer o minerales en estratos alternos, que se componen de capas con capacidad de hinchamiento y sin capacidad de hinchamiento en sucesión irregular y que contienen eventualmente aún otros minerales tal como silicatos, óxidos, carbonatos, sulfuros y sulfatos, presentan tras un correspondiente procesamiento propiedades adsorptivas y otras propiedades interesantes.

Los mixedlayer pueden estar constituidos estructuralmente por capas en estratos alternos muy distintas, por ejemplo caolinita/esmectita, clorita/vermiculita, mica/vermiculita o muy frecuentemente estrato alternativo de illita/esmectita o illita/montmorillonita. Debido a ello son posibles reacciones de intercambio de cationes y aniones más variadas que en caso de montmorillonitas puras. Por tanto son especialmente muy adecuadas las mixedlayer en una combinación con otros minerales reactivos para la unión de sustancias que se encuentran en solución en sistemas biológicos.

En una forma de realización de la presente invención se usa un mineral de arcilla que contiene silicato, que comprende al menos un mineral de arcilla en estratos alternos.

De manera especialmente preferente se usa a este respecto un mineral de arcilla en estratos alternos de montmorillonita e illita/moscovita, pudiendo estar contenido en este mineral en estratos alternos montmorillonita e illita/moscovita en una relación de 60:40 a 40:60, prefiriéndose una relación de 50:50. Es decir, pueden estar contenidas la montmorillonita e illita/moscovita en cada caso en el 50 % en peso.

Adicionalmente a los minerales montmorillonita e illita/moscovita, el mineral de arcilla usado preferentemente puede presentar también proporciones de otros minerales de arcilla, tal como caolinitas y cloritas, carbonatos, sulfuros, óxidos y sulfatos.

En una forma de realización preferente, el mineral de arcilla que contiene silicato presenta una relación $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ entre 0,3 y 1,0, preferentemente 0,45 y 1,0. Así, en el presente compuesto mineral es la relación $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ en aproximadamente 10 veces más alta que en otros minerales de arcilla conocidos y presenta debido a esta relación $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ elevada un alto potencial oxidativo natural.

En una forma de realización especialmente preferente comprende el presente mineral de arcilla que contiene silicato en promedio del 50-60 % en peso, preferentemente el 55 % en peso de montmorillonita-moscovita en estratos alternos, del 15-25 % en peso, preferentemente el 20 % en peso de illita, del 5-9 % en peso, preferentemente el 5 % en peso de caolinita/clorita, del 10-20 % en peso, preferentemente el 15 % en peso de cuarzo, del 1-2 % en peso, preferentemente el 1 % en peso de calcita, del 0,9-1,5, preferentemente el 1 % en peso de dolomita, del 0,9-1,9 % en peso, preferentemente el 1 % en peso de feldespato, del 0,9 - 1,0 % en peso, preferentemente el 1 % en peso de pirita y del 0,6-1,0 % en peso, preferentemente el 1 % en peso de yeso.

La composición química de los elementos principales puede indicarse en % en peso tal como sigue: SiO_2 57,9-59,5; Al_2O_3 17,0-18,5; Fe_2O_3 5,9-7,0; K_2O 2,8-3,5; MgO 1,5-2,6; Na_2O 0,9-1,5; TiO_2 0,6-1,5; CaO 0,25-0,35; P_2O_5 0,09-0,15; otros 8,9-10,5.

Una parte de los minerales contenidos en el mineral de arcilla de partida no tratado pasa en presencia de un disolvente a éste. Así, un ensayo de suspensión con un 2 % en peso de compuesto mineral en agua destilada, separándose la suspensión por medio de ultracentrífuga y analizándose entonces el sobrenadante, dio los siguientes resultados: conductividad 346 μ S; valor de pH 7,3; potasio 5 mg/l; sodio 73 mg/l; cloro 20 mg/l; magnesio 0 mg/l; calcio 1 mg/l; SO_4 121 mg/l; aluminio 0 mg/l; SiO_2 8 mg/l; hierro 0 mg/l. Ha de destacarse especialmente la alta proporción de sulfatos y el hecho de que no se disuelven iones aluminio. Esto es de especial importancia especialmente para el uso humano.

Otra particularidad del mineral de arcilla de partida no tratado es la alta proporción de carbono orgánico del 0,4 % en peso. Junto con los sulfatos y sulfuros existentes es esto una prueba importante del origen marino del compuesto mineral y al mismo tiempo un aporte esencial para la actividad del mismo. Así presenta el compuesto mineral preferentemente al menos un sulfuro de hierro, en particular pirita amorfa FeS_2 , pudiendo estar presente el sulfuro de hierro en una proporción de masa entre el 0,5 % y el 5 %, preferentemente del 0,9 % al 3,0 % en el compuesto mineral.

El mineral de arcilla no tratado presenta una superficie BET de 50 -100 m^2/g , preferentemente de 55 - 65 m^2/g , en particular preferentemente de 60 m^2/g . La superficie interna del compuesto mineral usado preferentemente es por consiguiente relativamente baja por ejemplo en comparación con las montmorillonitas con alta capacidad de hinchamiento.

La superficie BET del mineral de arcilla pudo aumentarse considerablemente mediante las etapas de procesamiento individuales. Así, el mineral de arcilla tratado térmicamente, enriquecido con cationes divalentes y que va a molerse hasta obtener un tamaño de partícula entre 0,1 a 1,5 μ presenta una superficie BET de 200 a 600 m^2/g , preferentemente de 300 a 500 m^2/g , en particular preferentemente de 400 a 450 m^2/g .

El mineral de arcilla de partida no tratado usado preferentemente se aísla del yacimiento de arcilla existente en Alemania en Mecklenburg-Vorpommern, de manera más exacta en la proximidad de Friedland en la parte oriental de la Llanura Lacustre Mecklemburguesa y se procesa.

El compuesto mineral usado preferentemente presenta, tal como ya se ha mencionado anteriormente, propiedades únicas, en las que se diferencian esencialmente de otras matrices minerales tal como bentonita o montmorillonita.

Así, el compuesto mineral usado en cuestión no solo puede intercambiar cationes en las capas de montmorillonita presentes, sino también unir aniones. El mecanismo de acción del compuesto mineral que va a usarse en cuestión es por tanto otro distinto que en el caso de bentonitas. Así se unen de manera más floja por ejemplo sustancias aniónicas especialmente bien en las aristas de ruptura de la illita/moscovita contenida en el compuesto mineral usado. Las causas de esto son iones calcio ausentes o bien extraídos, que proporcionan en el material compuesto de mineral una carga de compensación. Así se producen cargas positivas, a las que pueden unirse los aniones de manera más floja. Dado que los aniones bioactivos presentan una masa molecular relativamente alta y con ello diámetros, las cavidades producidas en las aristas de ruptura no son lo suficientemente grandes para realizar una unión sólida. Esto se logra solo con moléculas más pequeñas, tal como establece la fuerza de adsorción muy alta para aniones moleculares en particular que contienen oxígeno tal como fosfato PO_4^{3-} , nitrato NO_3^- , nitrito NO_2^- y otros. En este caso desempeñan un papel decisivo también los iones Fe^{2+} en las aristas de ruptura y óxidos de hierro hidrogenados ($\text{FeO}(\text{OH})$) procedentes de la oxidación de pirita, dado que éstos pueden actuar como contraiones.

Para conseguir una capacidad de unión lo más alta posible del presente compuesto mineral, es ventajosa una trituración fina para crear un número a ser posible alto de aristas de ruptura. Tal como se ha mencionado ya anteriormente se encuentra el tamaño de partícula a este respecto en aprox. 0,1 a 1,5 μm , en particular de 0,3 a 0,8 μm , de manera muy especialmente preferente en de 0,4 a 0,5 μm .

Además ha resultado en el contexto de estudios de potencial zeta que mediante la trituración fina por ejemplo por medio de un molino de chorro opuesto se ajusta el potencial zeta del compuesto mineral en pH 7 hasta un valor entre 10 y 100 mV, preferentemente 30 y 90 mV, en particular preferentemente 45 y 90 mV, lo que indica un fuerte aumento de los puntos de acoplamiento positivos para aniones.

El mineral de arcilla que contiene silicato usado en cuestión se obtiene preferentemente en un procedimiento con las siguientes etapas:

a) triturar el mineral de arcilla no tratado hasta obtener un tamaño de partícula promedio entre 1 y 3 μm , preferentemente 1 y 2 μm , en particular preferentemente 1,2 y 1,5 μm y secar hasta obtener una humedad final entre el 0,05 % y el 1 % en masa, preferentemente el 0,1 % y el 0,5 % en masa, en particular preferentemente el 0,1 % en masa y el 0,2 % en masa; y

b) tratar térmicamente el mineral de arcilla triturado a una temperatura entre 400 °C y 800 °C, preferentemente

entre 500 °C y 700 °C, en particular preferentemente a 550 °C durante un espacio de tiempo de 60 min a 240 min, preferentemente de 90 min a 180min, en particular preferentemente 120 min.

- 5 El mineral de arcilla de partida se obtiene de arcilla bruta en forma de pellets de arcilla con un tamaño de 10 a 50 mm, preferentemente de 15 a 30 mm y una humedad del 10 % al 50 % en proporción de masa, preferentemente del 15 % al 30 % en proporción de masa. El tamaño de partícula promedio de las partículas de arcilla en los pellets de arcilla asciende a de 5 a 15 μm , preferentemente a de 7 a 12 μm , en particular a 9 μm .
- 10 La trituración inicial del mineral de arcilla de partida de acuerdo con la etapa a) se realiza por ejemplo en una combinaciones de molinos por impacto-separadores de tres etapas para la trituración simultánea y secado suave del mineral de arcilla de partida hasta obtener el tamaño de partícula y la humedad final mencionados anteriormente. En esta etapa de procedimiento se realiza un enriquecimiento de los minerales de arcilla mediante separación de minerales no funcionales en hasta el 50 % y un aumento de la capacidad de absorción de agua en hasta el 90 %.
- 15 En el tratamiento térmico que sigue en la etapa b) del mineral de arcilla de partida triturado tiene lugar una termoactivación del mineral de arcilla con deshidratación completa simultánea y eliminación de sustancias orgánicas del mineral de arcilla.
- 20 En una siguiente etapa de procedimiento c) se dispersa el mineral de arcilla tratado térmicamente en una solución que contiene cationes divalentes, en particular iones magnesio, con formación de una solución coloidal. El valor de pH de la solución de iones magnesio usada asciende a 7-10, preferentemente a 9. La concentración de la solución en cationes divalentes, tal como iones Mg^{2+} asciende preferentemente a del 5 al 10 % en masa, en particular al 7 % en masa. La proporción de cationes divalentes tal como Mg^{2+} en el mineral de arcilla tratado asciende entonces preferentemente al 10 % en masa, con respecto a la masa seca de mineral de arcilla, tal como se ha expuesto ya anteriormente.
- 25 La cantidad del mineral de arcilla que se dispersa en la solución que contiene iones magnesio puede encontrarse en del 10 al 50 % en proporción de masa, preferentemente del 10 al 30 % en proporción de masa, en particular preferentemente en del 15 al 20 % en proporción de masa.
- 30 En otra etapa d) se muele la solución coloidal de Mg-mineral de arcilla preferentemente hasta obtener un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 1,5 μm , preferentemente de 0,3 a 0,8 μm , en particular preferentemente de 0,4 a 0,5 μm . La molienda del mineral de arcilla coloidal puede realizarse por ejemplo usando un molino de bolas agitador. Durante la molienda se produce una introducción más amplia de los iones magnesio en la matriz mineral.
- 35 A continuación de la molienda coloidal del mineral de arcilla tratado térmicamente y enriquecido con cationes divalentes, en particular iones magnesio puede secarse la dispersión de arcilla coloidal por medio de procedimientos de secado existentes, en particular mediante un procedimiento de secado por contacto a vacío por ejemplo hasta obtener un humedad residual del 1 al 10 % en proporción de masa, preferentemente del 3 al 8 % en proporción de masa, en particular preferentemente del 4-5 % en proporción de masa.
- 40 El presente mineral de arcilla que contiene silicato se usa según esto de manera preferente en forma de una suspensión de mineral esterilizada, que puede esterilizarse por ejemplo por medio de tratamiento en autoclave. El mineral de arcilla puede usarse también en forma coloidalmente dispersa y/o en forma a modo de gel, prefiriéndose especialmente una suspensión al 15 %.
- 45 El presente mineral de arcilla que contiene silicato puede ingerirse en forma de una cápsula preferentemente en una dosis unitaria. Es concebible que el mineral de arcilla pueda administrarse como dosis unitaria hasta 5 x diariamente. La cantidad total diaria del mineral de arcilla ingerido debía ascender preferentemente entre 1 g y 50 g, preferentemente de 5 g a 30 g, en particular de 5 g a 15 g. De manera correspondiente puede ascender la cantidad de una dosis unitaria de mineral de arcilla con una cantidad total diaria de 5-15 g a de 1-3 g. La elección de la cantidad que va a administrarse de mineral de arcilla se ve influida por una multiplicidad de factores y ha de adaptarse individualmente de manera correspondiente.
- 50 Es posible sin embargo también administrar el mineral de arcilla que contiene silicato en forma de una suspensión, por ejemplo suspensión al 15 %-30 %. Una variante sería por ejemplo 5 ml procedentes de un tubo de compresión hasta 3 x al día 1 h tras la comida. También en este caso es necesaria una adaptación individual de la cantidad que va a administrarse de mineral de arcilla.
- 55 El presente mineral de arcilla que contiene silicato presenta, dependiendo de la etapa de tratamiento, distintas capacidades de unión a fosfato máximas $Q_{\text{máx}}$ [mg/g]. $Q_{\text{máx}}$ como capacidad de unión a fosfato máxima se calcula a partir del modelo de isoterma de Langmuir. Es un valor teórico que se obtiene como resultado en el caso de una carga de fosfato alta por cantidad de adsorbedor.
- 60

El mineral de arcilla de partida no tratado está caracterizado por ejemplo por una capacidad de unión a fosfato máxima de aprox. 0,2 mg/g, que puede aumentarse mediante las distintas etapas de tratamiento en parte en un múltiplo.

Así, el mineral de arcilla triturado únicamente de acuerdo con la etapa de procedimiento a) presenta ya una capacidad de unión a fosfato máxima de 2 a 4 mg/g, preferentemente 3 mg/g, mientras que el mineral de arcilla tratado térmicamente según la etapa b) presenta ya una capacidad de unión a fosfato máxima de 10-30 mg/g, preferentemente 20 mg/g. El enriquecimiento del mineral de arcilla tratado térmicamente con cationes divalentes, tal como por ejemplo iones magnesio causa otro ligero aumento de la capacidad de unión a fosfato máxima hasta 20 a 40 mg/g, preferentemente 30 mg/g.

Tras la molienda coloidal del mineral de arcilla tratado térmicamente y tratado con cationes divalentes, en particular iones Mg^{2+} , de acuerdo con la etapa d) se eleva la capacidad de unión a fosfato máxima hasta valores entre 100 a 150 mg/g, preferentemente 120 mg/g.

La presente invención se explica en más detalle por medio de los siguientes ejemplos de realización en relación a las figuras. Muestran:

la figura 1 un primer diagrama para la determinación de la capacidad de unión a fosfato del mineral de arcilla tratado en cuestión;

la figura 2 un segundo diagrama para la determinación de la capacidad de unión a fosfato del mineral de arcilla tratado térmicamente usado en cuestión dependiendo de la cantidad de fosfato existente; y

la figura 3 un tercer diagrama para la comparación de la capacidad de unión a fosfato del mineral de arcilla tratado térmicamente en cuestión y de agentes de unión a fosfato clínicamente usados.

En cuestión se sometió a estudio un mineral de moscovita-montmorillonita-illita en estratos alternos para determinar sus propiedades como agente de unión a fosfato, exponiéndose el mineral de arcilla a distintas etapas de tratamiento.

El mineral de moscovita-montmorillonita-illita en estratos alternos de Friedland se caracteriza por un tamaño de partícula pequeño con una gran superficie y capas individuales que pueden hincharse de montmorillonita sódica, que confieren al silicato una alta capacidad de absorción de agua. Al mismo tiempo pueden intercambiarse los elementos existentes en las capas intermedias individuales fácilmente por sustancias inorgánicas y orgánicas. Este proceso es reversible y es principalmente importante para el comportamiento de adsorción del mineral en estratos alternos de Friedland. Una ventaja esencial del silicato de Friedland con respecto a otros silicatos de otros yacimientos a nivel mundial es la baja liberación de iones aluminio. Esto pudo determinarse en un estudio del Instituto Federal de Geociencias y Recursos naturales. Una causa de ello es el proceso de procesamiento que pasa sin una activación con ácido de los minerales de arcilla y con ello no libera iones aluminio. Solo el procesamiento suave del compuesto mineral permite el uso del silicato de Friedland para fines sanitarios.

En los siguientes estudios se determinó la capacidad de unión a fosfato del mineral de arcilla de Friedland que se sometió anteriormente a distintos procesos de tratamiento:

- FI15TP: mineral de arcilla de partida no tratado con una humedad del 15-25 % en masa y un tamaño de partícula de aprox. 9 μm
- FI5pp: mineral de arcilla triturado hasta obtener un tamaño de partícula promedio de 1,4 μm con una humedad final del 0,1 % en masa;
- FI5ppK: FI5pp termoactivado (tratamiento térmico a 550 °C durante 120 min),
- FI5ppK-D-MG: dispersión del FI5ppK con del 15-20 % en masa en una agua de catolito de magnesio (pH 9), que se preparó con un procedimiento de electrolisis por membrana; y
- FI0,5ppK-D-MG-KV: molienda coloidal de FI5ppK-D-Mg por medio de un molino de bolas agitador hasta obtener un tamaño de partícula promedio de 0,5 μm .

Para la medición de la capacidad de unión a fosfato se incubaron las distintas muestras tratadas del mineral de arcilla de Friedland con una solución de fosfato durante una hora. El sobrenadante obtenido pudo someterse a estudio a continuación en el aparato de análisis Cobas Mira con respecto a su concentración de fosfato.

Los resultados muestran una capacidad de unión a fosfato máxima del mineral de arcilla de Friedland, dependiente del tratamiento previo del mineral de arcilla (véase la figura 1). Así asciende la capacidad de unión a fosfato máxima Q_{max} de FI15TP a 0,2 mg/g, de FI5pp a 3 mg/g, de FI5ppK a 20 mg/g, de FI5ppK-D-MG a 30 mg/g y de FI0,5ppKD-Mg-KV a 120 mg/g.

La capacidad de unión a fosfato máxima depende mucho de la cantidad de fosfato presente y que va a unirse. La unión a fosfato se determinó tras 4 h de incubación con 1 ml de tampón fosfato. Así se muestra para FI5ppK una

unión a fosfato creciente con cantidad de fosfato creciente, sin embargo este aumento no se realiza de manera lineal. Lo mismo se aplica para el preparado de comparación Fosrenol. De manera interesante, sin embargo, la capacidad de unión a fosfato del FI5ppK con cantidades de fosfato más bajas se encuentra por encima de la capacidad de unión del Fosrenol y se igualan una a otra solo con una cantidad de fosfato de 50 μmol .

5 En los otros estudios mostrados en la figura 3 se comparó la capacidad de unión a fosfato del FI5ppK con 5 agentes de unión a fosfato clínicamente usados con distintos valores de pH: los agentes de unión a fosfato que contienen calcio acetato de calcio y carbonato de calcio, Phosphonorm, el agente de unión a fosfato libre de calcio y de aluminio Fosrenol y clorhidrato de Sevelamer.

10 El diagrama de la figura 3 muestra el fosfato unido en % tras una incubación de 14 horas con los valores de pH 3, 5 y 7.

15 Los agentes de unión a fosfato acetato de calcio, carbonato de calcio y Phosphonorm presentan una fuerte dependencia del pH de la capacidad de unión a fosfato, mientras que los agentes de unión a fosfato Fosrenol, clorhidrato de Sevelamer y el FI5ppK de acuerdo con la invención no dependen del valor de pH. La capacidad de unión a fosfato del FI5ppK se encuentra con los valores de pH 3, 5 y 7 en el mismo nivel que los agentes de unión a fosfato Fosrenol y clorhidrato de Sevelamer.

20 Los estudios muestran que el mineral de arcilla de Friedland tratado térmicamente FI5ppK presenta una alta capacidad de unión a fosfato que es independiente del intervalo de pH.

También la comparación con agentes de unión a fosfato clínicos habituales muestra una potencia de unión a fosfato similar.

25 Los presentes estudios muestran por consiguiente que el mineral de arcilla de Friedland, en particular en sus formas tratadas, se caracterizan por altas capacidades de unión a fosfato estables en el intervalo de pH de 3-8. La comparación con agentes de unión a fosfato aplicados clínicamente dio como resultado que el mineral de arcilla de Friedland tratado tiene una capacidad de unión a fosfato comparable con respecto a la cantidad de principio activo.

30 El mineral de arcilla de Friedland muestra además solo una baja liberación de iones aluminio.

El mineral de arcilla de Friedland, en particular en sus modificaciones tratadas, es adecuado como agente de unión a fosfato y puede usarse para la reducción de la introducción de fosfato exógena procedente de la alimentación en

35 pacientes con insuficiencia renal.

REIVINDICACIONES

1. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso como agente para la reducción de la concentración de fosfato inorgánico en líquidos corporales o líquidos de diálisis para el tratamiento de hiperfosfatemia,
5 **caracterizado por que** el mineral de arcilla que contiene silicato presenta un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 1,5 μm y por que el mineral de arcilla antes de su uso se trata térmicamente a una temperatura de entre 400 °C y 800 °C, preferentemente de entre 500 °C y 700 °C, en particular preferentemente a 550 °C durante un espacio de tiempo de 60 min a 240 min, preferentemente de 90 min a 180 min, en particular preferentemente 120 min.
- 10 2. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según la reivindicación 1 para la reducción de la concentración de fosfato inorgánico en el plasma sanguíneo, para el tratamiento de la hiperfosfatemia en el contexto de una terapia de sustitución renal.
- 15 3. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el mineral de arcilla está enriquecido con cationes divalentes, en particular iones magnesio.
- 20 4. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según la reivindicación 3, **caracterizado por que** el enriquecimiento del mineral de arcilla con iones magnesio se realiza usando una sal de magnesio, en particular cloruro de magnesio o sulfato de magnesio, con una proporción en masa de entre el 30 % y el 70 %, preferentemente el 45 % y el 60 %.
- 25 5. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el mineral de arcilla presenta un tamaño de partícula promedio de 0,3 a 0,8 μm , en particular preferentemente de 0,4 a 0,5 μm .
- 30 6. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el mineral de arcilla comprende al menos un mineral de arcilla de estratos alternos, en particular compuesto por montmorillonita e illita/moscovita.
- 35 7. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el mineral de arcilla comprende como mineral de arcilla de estratos alternos los minerales de arcilla montmorillonita e illita/moscovita en cada caso en al menos el 50 % en peso.
- 40 8. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** están contenidos otros minerales de arcilla tal como caolinitas y cloritas.
- 45 9. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el mineral de arcilla presenta una relación de $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ entre 0,3 y 1,0, preferentemente 0,45 y 1,0.
- 50 10. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el mineral de arcilla comprende del 50-60 % en peso de montmorillonita-moscovita de estratos alternos, del 15-25 % en peso de illita/moscovita, del 5-9 % en peso de caolinita/clorita, del 10-20 % en peso de cuarzo, del 1-2 % en peso de calcita, del 0,9-1,5 % en peso de dolomita, del 0,9-1,9 % en peso de feldespato, del 0,9-2,0 % en peso de piritita y del 0,6-1,0 % de yeso.
- 55 11. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el mineral de arcilla se ingiere por vía oral.
- 60 12. Mineral de arcilla que contiene silicato para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el mineral de arcilla se usa en una forma coloidalmente dispersa, en particular como suspensión al 15 %.
13. Procedimiento para la preparación de un mineral de arcilla que contiene silicato según una de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende las etapas:
a) triturar el mineral de arcilla no tratado hasta obtener un tamaño de partícula promedio entre 1 y 3 μm , preferentemente 1 y 2 μm , en particular preferentemente 1,2 y 1,5 μm y secar hasta obtener una humedad final de entre el 0,05 % y el 1 % en proporción de masa, preferentemente el 0,1 % y el 0,5 % en proporción de masa; y
b) tratar térmicamente el mineral de arcilla triturado a una temperatura de entre 400 °C y 800 °C, preferentemente de entre 500 °C y 700 °C, en particular preferentemente a 550 °C durante un espacio de tiempo de 60 min a 240 min, preferentemente de 90 min a 180 min, en particular preferentemente de 120 min.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado por que** en otra etapa c) se dispersa el mineral de arcilla tratado térmicamente en una solución que contiene iones magnesio, formándose una solución coloidal.

5 15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por que** en otra etapa d) se muele la solución coloidal hasta obtener un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 1,5 μm , preferentemente de 0,3 a 0,8 μm , en particular preferentemente de 0,4 a 0,5 μm .

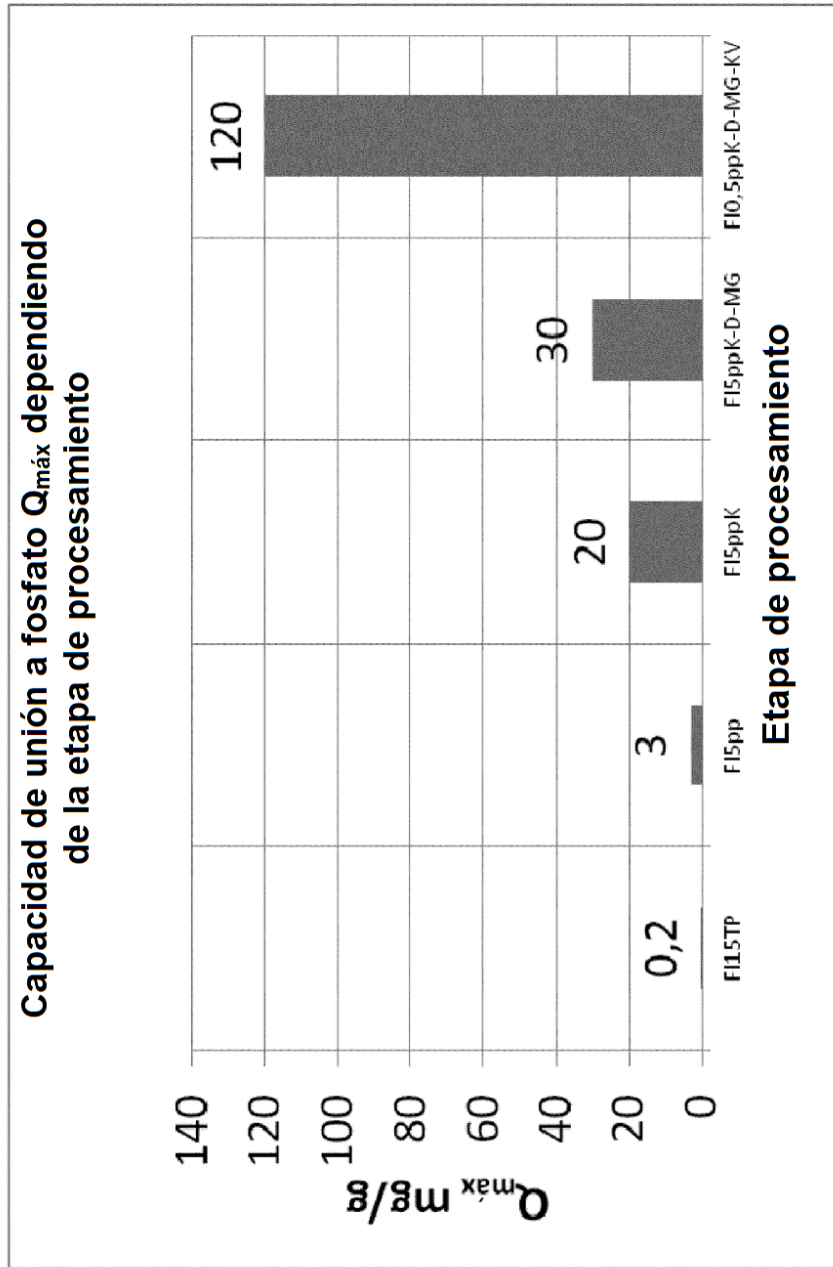


Figura 1

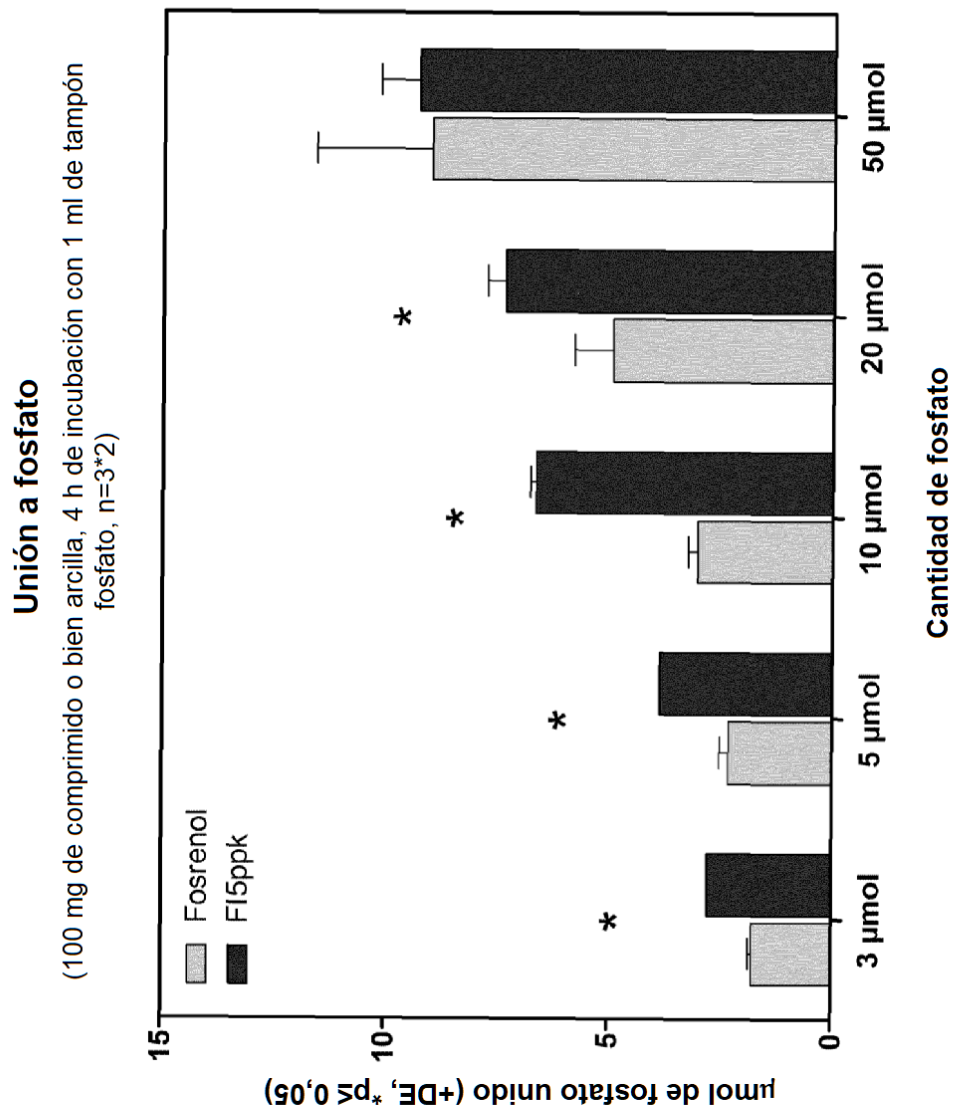


Figura 2

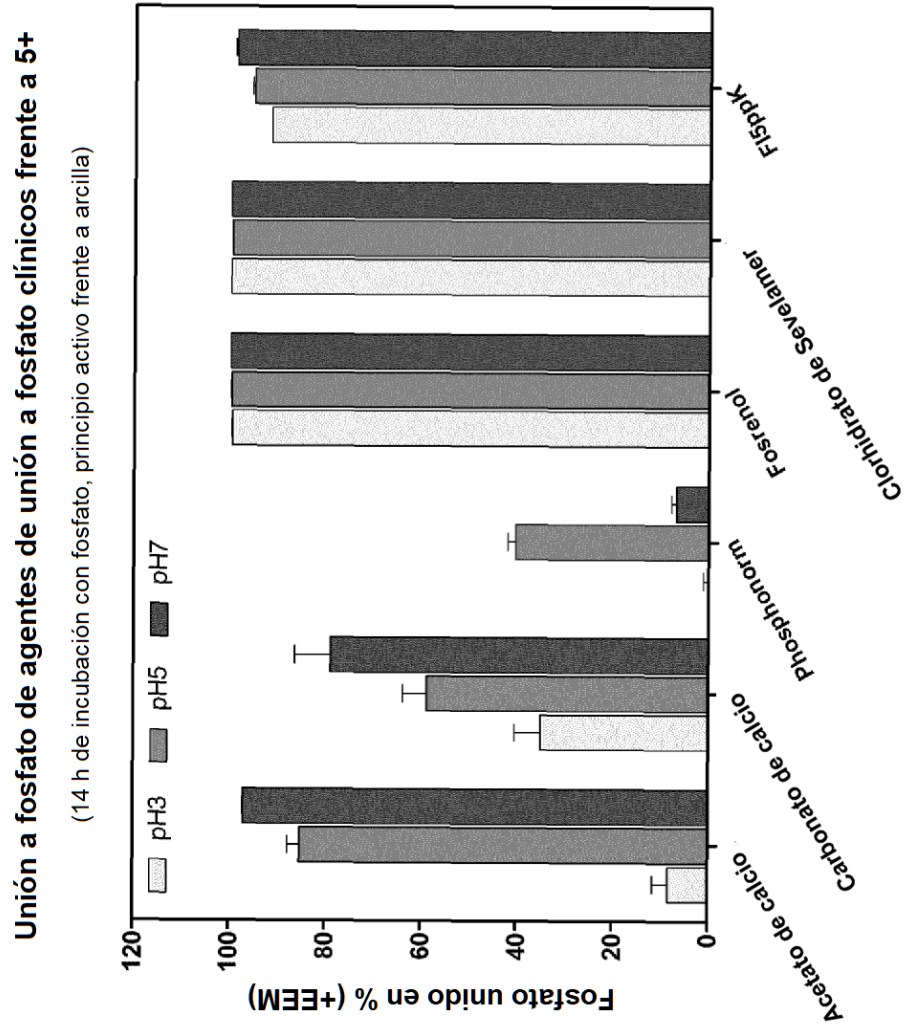


Figura 3