



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 788**

51 Int. Cl.:
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98944055 .7**
86 Fecha de presentación : **18.09.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **1015002**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2000**

54 Título: **Compuestos metálicos mixtos libres de aluminio como ligantes para fosfatos.**

30 Prioridad: **19.09.1997 GB 9720061**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **INEOS HEALTHCARE LIMITED**
Bank Quay, 4 Liverpool Road
Warrington WA5 1AB, GB

72 Inventor/es: **Roberts, Norman, Bryson;**
Webb, Maurice y
Rankin, Benjamin, Joseph

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 268 788 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos metálicos mixtos libres de aluminio como ligantes para fosfatos.

5 La presente invención se refiere a compuestos metálicos, particularmente compuestos metálicos libres de aluminio, para aplicación farmacéutica, en particular como aglutinantes para fosfatos.

10 El documento WO-A-94/09798 describe mezclas o complejos que contienen calcio y sulfato para uso en una amplia variedad de aplicaciones farmacéuticas. Las mezclas o complejos son composiciones inorgánicas derivables de turba, en forma de disoluciones acuosas o materiales singeníficos sintéticos ($\text{CaSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). No hay ninguna referencia a su capacidad de unión a fosfatos.

15 El documento DE 34 02 878 describe sales de magnesio y de calcio para el tratamiento de hiperfosfatemia. Las sales son poco solubles en un intervalo de pH de 6 a 9.

20 En pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis (de los cuales hay 6.000.000 a nivel mundial), las concentraciones de fosfato en el plasma sanguíneo se pueden elevar drásticamente, y tal hiperfosfatemia puede dar como resultado la deposición de fosfato de calcio en el tejido blando. Actualmente, los niveles de fosfato en plasma se reducen mediante la ingesta oral de aglutinantes de fosfatos inorgánicos y orgánicos. El tratamiento más habitual en el Reino Unido es con gel de hidróxido de aluminio ("Aludrox", a 4 g/día), que forma un fosfato de aluminio insoluble. Sin embargo, esto da como resultado otras complicaciones tóxicas debido a la acumulación de Al, por ejemplo reducción en la producción de hemoglobina, disminución en la reparación y producción natural del hueso, y posible disminución de la función neurológica/cognitiva. Se han logrado mejoras en la capacidad de unión a fosfatos, en comparación con el gel de hidróxido de aluminio, con otros compuestos de aluminio tales como hidróxido de óxido de aluminio microcristalino (bohemita), y se han obtenido ciertas hidrotalcitas; Ookubo *et al.*, Journal Pharmaceutical Sciences (noviembre 1992), **81(11)**, 1139-1140. Sin embargo, tales compuestos aún dan como resultado una cantidad intolerable de acumulación de aluminio en pacientes con insuficiencia renal. También se conoce el uso de compuestos de calcio, que tienen una mala solubilidad a pH 6-9, por ejemplo carbonato, hidróxido, óxido y/o sulfato de calcio, en forma medicamentosa resistente a jugos gástricos. Sin embargo, por ejemplo, se sabe que, con el carbonato de calcio, se requiere una gran dosis debido a su capacidad relativamente baja *in vivo* para eliminar el fosfato, siendo también tales dosis elevadas difíciles de administrar. Esto puede provocar complicaciones adicionales asociadas con una ingesta elevada de calcio. También se ha propuesto (documento WO-A-92/01458) controlar los niveles de fosfato en el suero en pacientes que sufren o tienen predisposición a hiperfosfatemia, poniendo en contacto el fosfato ingerido con un compuesto de oxihierro seleccionado de óxidos férricos, oxihidróxidos e hidróxidos. De forma similar, Spengler *et al.*, Nephrol. Dial. Transplant (1996), 11.808-812, sugiere el tratamiento de la hiperfosfatemia con un complejo de dextrano modificado con óxido-hidróxido de hierro (III). Sin embargo, en los ensayos realizados, se administraron cantidades de dosificación extremadamente elevadas a los animales. Además, muchas preparaciones inorgánicas son aglutinantes de fosfatos eficaces sólo durante un intervalo limitado de pH, especialmente un intervalo de pH ácido de alrededor de 3-5. Tales aglutinantes actuales de fosfato, eficaces a pH 3, no se unirían necesariamente de una forma tan eficaz a un pH más elevado, por ejemplo ≥ 7 , el cual se obtiene en el tubo digestivo inferior, por ejemplo duodeno y más abajo, y en donde puede tener lugar al menos parte de la unión del fosfato. Además, los aglutinantes particularmente alcalinos podrían tamponar el pH del estómago hasta un nivel elevado en el que no tendrían una capacidad de unión a fosfato.

45 De este modo, existe una necesidad urgente y muy extendida de un aglutinante de fosfatos que no libere aluminio en el torrente circulatorio, el cual no proporcione efectos secundarios a largo plazo, el cual se pueda administrar en dosis relativamente bajas, y el cual sea eficaz a lo largo de un amplio intervalo de pH desde, digamos, 2-8.

50 Sorprendentemente, se ha encontrado que ciertos compuestos metálicos mixtos, que no contienen aluminio, se pueden unir a al menos 30% en peso del peso total de fosfato presente a lo largo de un intervalo de pH de 2-8.

55 Según un primer aspecto, la invención proporciona uso, en un método para preparar un medicamento para el tratamiento de hiperfosfatemia, de un compuesto metálico mixto, compuesto el cual contiene al menos uno de los iones hidroxilo y carbonato, está libre de aluminio y contiene los metales hierro (III) y al menos uno de magnesio, calcio, lantano y cerio, teniendo dicho compuesto una capacidad de unión a fosfato de al menos 30% en peso del peso total de fosfato presente, a lo largo de un intervalo de pH de 3-7.

60 Tales compuestos metálicos mixtos pueden contener hierro (III) y al menos uno de magnesio, calcio, lantano y cerio.

Preferentemente, los compuestos metálicos mixtos contienen al menos uno de los aniones hidroxilo y carbonato, y opcionalmente, de forma adicional, al menos uno de sulfato, cloruro y óxido.

65 Se cree que los hidroxicarbonatos metálicos mixtos preferidos, que contienen cada uno de magnesio y hierro, tienen una estructura de hidrotalcita. Para tales compuestos metálicos mixtos, generalmente es preferible usar hidrotalcitas no envejecidas, que no se han sometido a una operación de secado.

ES 2 268 788 T3

Sin embargo, aún es más preferible usar un compuesto metálico mixto de calcio/férrico mixto que parece ser igualmente eficaz ya sea que esté envejecido o no.

Incluso más preferentemente, la relación de $\text{Ca}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$ es al menos 2:1, aún más preferentemente 3:1.

Un compuesto alternativo preferido contiene Ca^{2+} , Mg^{2+} y Fe^{3+} , más preferentemente en una relación de 3:3:2.

Una investigación adicional de los compuestos ricos en calcio condujo a encontrar que, aunque el sulfato de calcio anhidro como tal es un mal aglutinante de fosfatos, después del tratamiento del sulfato de calcio, por ejemplo sulfato de calcio anhidro, con un material alcalino, se convirtió en un aglutinante extremadamente eficaz de fosfatos. Este resultado es particularmente sorprendente.

Se predijo también que cada uno de los sulfatos de lantano y de cerio se comportarían de forma similar.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso, en un método para preparar un medicamento para el tratamiento de hiperfosfatemia, de un material de sulfato metálico seleccionado de al menos uno de los compuestos de sulfato de calcio, de lantano y de cerio, tratado con una disolución alcalina.

A continuación se describirán con más detalle las realizaciones preferidas de la invención con referencia a los siguientes Ejemplos (que también incluyen ensayos comparativos) y representaciones gráficas. En cada una de las Figs. 1, 2, 5, 6 y 7, la ordenada (eje Y) da el porcentaje de fosfato unido, y la abscisa (eje X) da el pH. En las Figuras:

la Fig. 1 muestra el efecto del pH y del envejecimiento sobre el porcentaje de unión a fosfato de los compuestos metálicos mixtos. En la Fig. 1,

○	Mg:Fe	3:1	prep. 2 no envejecida
●	Mg:Fe	3:1	prep. 2 no envejecida
♠	Mg:Fe	2:1	prep. 1 no envejecida
▲	Mg:Fe	2:1	prep. 1 envejecido
□	Ca:Fe	3:1	no envejecido
■	Ca:Fe	3:1	envejecida
◻	Ca:Fe:Mg	no envejecida	
φ	Ca:Fe:Fe	envejecida	

la Fig. 2 muestra el efecto del pH y del secado sobre el porcentaje de unión a fosfato de los compuestos metálicos mixtos. En la Fig. 2,

○	Mg:Fe	3:1	prep. 3 húmeda
●	Mg:Fe	3:1	prep. 3 seca
♠	Mg:Fe	2:1	prep. 2 húmeda
▲	Mg:Fe	3:1	prep. 2 seca
□	Ca:Fe	3:1	Húmeda
■	Ca:Fe	3:1	Seca
◻	Ca:Fe:Mg	Húmeda	
φ	Ca:Fe:Fe	Seca	

la Fig. 3 muestra el efecto del aumento del peso del compuesto sobre el porcentaje de fosfato unido, a pH 3. En la Fig. 3,

▲-▲	Mg(OH) ₂	
♠-♠	Mg:Fe 2:1	prep. 1 húmeda no envejecida
○-○	CT100	
■-■	CaFe 3:1	Húmeda envejecida
●-●	Altacita líquida lavada	
φ-φ	Al(OH) ₃	

ES 2 268 788 T3

la Fig. 4 muestra el transcurso de tiempo de la unión a fosfato en alimentos. En la Fig. 4,

5	○	Al(OH) ₃	
	□	CT Fe:Mg	2:1 no lavada, envejecida
	▲	Ce(OH) ₃	
	▼	Altacita líquida no lavada	
10	□	Mg(OH) ₂	
	φ	Leche de magnesia (1,8 g de Mg(OH) ₂)	
	□	CT 100 lavada	

la Fig. 5 muestra el efecto de la unión a fosfato mediante las preparaciones de calcio/hierro férrico a lo largo del intervalo de pH de 3-8. En la Fig. 5,

20	□-□	Ca:Fe	Relación 1:1
	▲-▲	Ca:Fe	Relación 2:1
	○-○	Ca:Fe	prep. 1 relación 3:1
	●-●	Ca:Fe	prep. 2 relación 3:1
25	⊘-⊘	Ca:Fe	Relación 5:1
	φ-φ	Ca:Fe	Relación 3:1 (a partir de sales de cloruro)
	▼-▼	Ca:Fe	Relación 3:1 (con ppt previas de metales)

la Fig. 6 muestra el efecto de la unión a fosfato mediante las preparaciones de magnesio/hierro férrico y de calcio/magnesio/hierro férrico a lo largo del intervalo de pH de 3-8. En la Fig. 6,

35	▲-▲	Mg:Fe 2:1	Prep. 1
	▲-▲	Mg:Fe 2:1	Prep. 2
	○-○	Mg:Fe 3:1	Prep. 1
	●-●	Mg:Fe 3:1	Prep. 2
40	□-□	Mg:Fe 3:1	Prep. 3
	■-■	Mg:Fe 3:1	Prep. 4
	φ-φ	Ca:Mg:Fe	3:3:2

la Fig. 7 muestra el efecto de la unión a fosfato mediante hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y carbonato de calcio a lo largo del intervalo de pH de 3-8. En la Fig. 7,

50	▲-▲	Hidróxido de magnesio	
	▼-▼	Carbonato de calcio	
	○-○	Hidróxido de aluminio	

la Fig. 8 muestra la excreción individual y media (± 1 SEM) de fosfato urinario para ratas de control y para las tratadas con compuestos que se unen a fosfatos. En particular, en la Fig. 8, se representaron gráficamente los valores individuales de la excreción de fosfato urinario ($\mu\text{moles}/24$ horas) para los controles (Δ) y para animales tratados con Al(OH)₃ (■), CaCO₃ (□), CTFeCa (●), Mg(OH)₂, CT100 (◆) y CTFeMg (○). Las medias (\pm SEM) para cada grupo se representaron mediante puntos con barras de errores. *p < 0,05 comparado con grupos de animales tratados con Al(OH)₃; y

la Fig. 9 muestra el fosfato fecal soluble (g^{-1} de peso seco) medio (± 1 SEM) como un porcentaje del fosfato fecal (soluble e insoluble) (g^{-1} de peso seco) total para ratas de control y para las tratadas con compuestos que se unen a fosfatos. En la Fig. 9,

*p < 0,05 comparado con animales del control y animales tratados con CaCO₃

Δp < 0,05 comparado con animales tratados con CaCO₃.

ES 2 268 788 T3

Ejemplo 1

Investigación preliminar

5 Se seleccionaron para la investigación los compuestos enumerados en la Tabla 1 más abajo, que se sabe que son aglutinantes eficaces de fosfatos. En la Tabla 1, los valores indican la capacidad respectiva de unión a fosfatos, en porcentaje, a cada uno de pH 3, pH 7 y pH 8, indicando n el número de ensayos realizados para cada compuesto. En la Tabla, CT100 es una hidrotalcita de la fórmula $Al_2Mg_6OH_{16}.CO_3.4H_2O$, comercialmente disponible de Crosfield Limited (UK), y CT2000 es el compuesto CT100 en forma de suspensión no seca.

10 La capacidad de unión a fosfato se midió mezclando 3,2 mmoles del compuesto con 25 ml de tampón de fosfato de 20 mmoles l^{-1} , durante 30 minutos a 25°C. Para todos los compuestos, excepto para CT2000, compuestos los cuales eran polvos secos, los compuestos se pesaron más o menos, y se dosificaron. Para CT2000, la suspensión se dosificó en una cantidad a fin de dar un equivalente de 1 g de un polvo seco hasta peso constante a 40°C. Se mezclaron fosfato de sodio e hidrogenofosfato de sodio para proporcionar disoluciones de fosfato respectivas a pH 3, 7 y 8 (añadiéndose HCl para proporcionar pH 3). El aglutinante se separó de la disolución mediante centrifugación (5 min, 3000 rpm) y filtración a través de filtros de 0,22 μm , para proporcionar un sobrenadante, cuyo contenido de fosfato se midió entonces usando un autoanalizador 911 Hitachi con química de Boehringer Mannheim. Los resultados se muestran en la Tabla 1, en la que n se refiere al número de observaciones y los valores como el % de fosfato que precipitó de la disolución, calculado según lo siguiente:

$$100 - [(x/y).100]$$

25 en la que:

x = mmoles de fosfato en disolución tras la precipitación; e

y = mmoles de fosfato en disolución sin precipitación.

30

TABLA 1

Compuesto	pH3	pH7	pH8
35 $Al(OH)_3(n=4)$	14,7+1,8	6,2+0,4	2,7+1,6
$CaCO_3(n=4)$	15,3+0,5	9,7+1,8	2,4+1,8
40 $Mg(OH)_2(n=4)$	61,1+7,5	45,7+5,9	12,5+3,7
$Ce(OH)_3(n=3)$	69,8+7,5	57,8+8,9	60,5+1,5
45 CT100 (n=3)	94,6+1,6	91,5+2,5	91,7+0,3
CT2000 (n=3)	90,7+1,2	87,2+0,0	82,3+1,4

50 Como se puede observar a partir de la Tabla 1, cada uno de los materiales similares a hidrotalcita tuvo una capacidad de unión a fosfatos considerablemente mayor a lo largo de un intervalo de pH más amplio.

Las curvas de relación de dosificación para los compuestos de CT y $Al(OH)_3$, en tampón de fosfato a pH 3, 5 y 7, mostraron que los compuestos de CT se unieron al menos dos veces a tanto fosfato como un peso equivalente de $Al(OH)_3$.

55

$Al(OH)_3$ liberó tanto como 20.000-41.000 μg l^{-1} de Al^{3+} . Además, aunque los compuestos de CT liberaron una cantidad considerablemente menor (17-66 μg l^{-1}), ésta todavía proporcionaría efectos adversos en regímenes de dosificación a largo plazo.

60 No obstante, según se indica por Ookubu (citado anteriormente), se pensó que todavía era necesario incluir Al^{3+} dentro de la estructura de un compuesto de unión a fosfatos. Sin embargo, en un ensayo similar al descrito más arriba, se encontró sorprendentemente que un compuesto preparado de una manera similar a la usada para preparar CT100 (véase el Ejemplo 3 más abajo), pero sustituyendo una cantidad equivalente de Fe^{3+} , dio una excelente capacidad de unión a fosfatos, especialmente a pH 3, en el que se logró una capacidad de unión a fosfatos de ~70%, sin el riesgo de liberación de aluminio.

65

Ejemplo 2

*Comparación de hidroxicarbonatos metálicos mixtos*5 *Compuestos ensayados*

- (1) un hidroxicarbonato que contiene una relación 2:1 de Mg:Fe
- (2) un hidroxicarbonato que contiene una relación 3:1 de Mg:Fe
- 10 (3) un hidroxicarbonato que contiene una relación 3:1 de Ca:Fe
- (4) un hidroxicarbonato que contiene una relación 3:3:1 de Ca:Mg:Fe
- 15 (5) CT100, una hidrotalcita de la fórmula $\text{Al}_2\text{Mg}_6(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, comercialmente disponible de Crosfield Limited.
- (6) Altacita, una hidrotalcita de la misma fórmula que CT100, comercialmente disponible de Rousell, en forma de una suspensión acuosa
- 20 (7) hidróxido magnésico
- (8) hidróxido alumínico.

25 *Métodos para medir la capacidad de unión a fosfatos*

Según se indica a continuación, se adoptaron los siguientes métodos para medir la capacidad de unión a fosfatos:

Método 1

30 Se añadieron 1 gramo de cada compuesto aglutinante de fosfatos (teniendo en cuenta la hidratación del compuesto en forma de torta húmeda) a 25 ml de tampón de fosfato de sodio, 40 mmoles l^{-1} ajustado hasta pH 3, pH 5 o pH 7, como se describe en el Ejemplo 3 más abajo. Las muestras se mezclaron con torbellino para asegurar la homogeneidad, y se agitaron suavemente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la centrifugación durante 5 minutos a 3000 rpm, el sobrenadante se filtró a través de filtros Millipore de $0,22 \mu\text{m}$. Se midió el fosfato soluble que queda en el sobrenadante. Se calculó el porcentaje de fosfato unido mediante la hidrotalcita.

Método 2

40 Igual que el método 1, pero usando 20 mmoles l^{-1} de tampón de fosfato. En cada uno de los métodos anteriores, para cada uno de los compuestos (1)-(4), en los que se dosificó un polvo seco como el aglutinante de fosfato, la unión a fosfatos se midió para una dosis dada medida tras secar hasta peso constante a 40°C . Cuando se dosificó una torta húmeda (o se añadió altacita (6)), se usó una cantidad equivalente hasta un peso seco constante dado a 40°C . Para aglutinantes comercialmente disponibles conocidos, se usó un peso dado del material suministrado.

45 *Resultados*

Experimento 1

50 *Efecto del pH y del envejecimiento sobre el porcentaje de unión a fosfatos de los compuestos metálicos mixtos*

Los compuestos de unión a fosfatos se prepararon en forma de una suspensión húmeda. Las muestras no envejecidas se obtuvieron filtrando y lavando la suspensión húmeda para formar una torta húmeda que se ensayó en esta forma, mientras que las muestras envejecidas se obtuvieron calentando la suspensión húmeda hasta 80°C durante dos horas antes de filtrar la torta, que entonces se ensayó. De esta manera, se investigó el porcentaje de unión a fosfato de los compuestos cuando se usaron envejecidos o no envejecidos a lo largo del intervalo de pH de 3-7.

El Método 1 se usó para medir la capacidad de unión a fosfatos. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

60 El compuesto de Ca:Fe 3:1 (3) se unió a casi el 100% del fosfato, independientemente del pH. No hubo ninguna diferencia entre el compuesto envejecido y el compuesto no envejecido.

Los compuestos de Mg:Fe (1) y (2), en una relación 2:1 (prep. 1) y 3:1 (prep. 2), respectivamente, se unieron a fosfato, independientemente del pH, a lo largo del intervalo de 3-7. Los compuestos no envejecidos fueron unos aglutinantes de fosfato mejores que los compuestos envejecidos, a pH 3-7.

65 El compuesto Ca:Mg:Fe (3) también se unió a fosfato independientemente del pH; nuevamente, el compuesto no envejecido fue mejor que el compuesto envejecido.

ES 2 268 788 T3

Experimento 2

Efecto del pH y del secado sobre el porcentaje de unión a fosfato de los compuestos metálicos mixtos

5 Se investigó el porcentaje de unión a fosfato de los compuestos cuando se usaron en forma de polvo seco o en forma húmeda (torta), a lo largo del intervalo de pH de 3-7.

Se usó el Método 1 para medir la capacidad de unión a fosfato. Los resultados se muestran en la Fig. 2.

10 Los compuestos no envejecidos se compararon en su forma húmeda (torta), o después de secar hasta peso constante. Para la comparación, se usó un gramo de peso de cada compuesto (se tuvo en cuenta la hidratación del compuesto húmedo (torta), por ejemplo, si la hidrotalcita tenía un 20% de peso seco (calculado en un peso seco constante a 40°C), se usaron 5 gramos).

15 En todos los casos, excepto en el compuesto de Ca:Fe 3:1 (3), en el que no hubo diferencia, la forma húmeda (torta) del compuesto fue un aglutinante de fosfato mejor que la forma de polvo seco. Tanto si están en forma húmeda o en forma seca, todos los compuestos (1)-(4) se unieron a fosfato independientemente del pH. Se obtuvieron resultados similares cuando se usaron compuestos envejecidos, por cuanto el compuesto húmedo se unió a más fosfato que el compuesto en forma de polvo seco.

20

Experimento 3

Efecto del aumento de la cantidad de compuesto aglutinante de fosfato sobre el porcentaje de unión a fosfato para diversos compuestos a pH 3

25

Se usó el Método 2 para medir la capacidad de unión a fosfato. Los resultados se muestran en la Fig. 3.

30 A pH 3, Mg(OH)₂, el compuesto (7), fue el mejor aglutinante de fosfato. Sin embargo, otros estudios han demostrado que esta unión depende del pH, no uniendo casi nada de fosfato a pH 8. Por lo tanto, tendría un uso limitado *in vivo*.

35 Los compuestos Mg:Fe 2:1 (1), Ca:Fe 3:1 (2) y CT100 (5) se unieron todos hasta un 60-70% del fosfato. De forma interesante, el CT100 se unió a ~50% más fosfato a cualquier peso que la altacita (6), a pesar de una fórmula molecular idéntica.

35

El Al(OH)₃, el aglutinante de fosfato usado a menudo para controlar los niveles de fosfato en suero, fue relativamente ineficaz en el intervalo de pesos ensayado.

Experimento 4

40

Unión a fosfato en alimentos

Se usó el Método 3 para medir la capacidad de unión a fosfato. Los resultados se muestran en la Fig. 4.

45 Los resultados muestran que, en los alimentos, el CT100 (5) fue el mejor aglutinante de fosfato, seguido por el compuesto Fe:Mg 2:1 (2). Nuevamente, el hidróxido de aluminio (8) fue ineficaz. De forma interesante, el hidróxido de magnesio (7), el mejor aglutinante de fosfato a pH 3, no es el mejor cuando se usa en alimentos. Esto es probablemente debido al efecto tamponante del alimento, siendo el pH inicial de la suspensión ~5. Por lo tanto, muestra la dependencia del pH con el uso de hidróxido de magnesio como aglutinante de fosfato.

50

Sumario

En general, los resultados demostraron:

55

- Los compuestos de Mg:Fe y Ca:Fe (1)-(4) fueron aglutinantes de fosfato eficaces a lo largo de un intervalo de pH que es probable encontrar en el tubo digestivo.

60

- La unión a fosfato mediante los compuestos de MgFe y MgCaFe (1), (2) y (4), pero no el compuesto de CaFe (3) se redujo por el envejecimiento de los compuestos.

- El secado de los compuestos de MgFe y MgCaFe (1), (2) y (4), pero no el compuesto de CaFe (3), redujo su unión a fosfato.

65

- El compuesto conocido de hidrotalcita CT100 (5) se unió a fosfato en estudios *in vitro* en alimentos. También redujo la excreción de fosfato en orina cuando se administra *in vivo* a personas normales. Sin embargo, a medida que los nuevos compuestos (1)-(4) se unen a fosfato en agua al menos tan bien como CT100 (5) y un número de veces mejor que el Al(OH)₃ (8), sería de esperar que también se uniesen a fosfato *in vivo*. Estos compuestos tienen el beneficio añadido de no liberar aluminio.

ES 2 268 788 T3

- Estos nuevos compuestos (1)-(4) tienen un potencial terapéutico en el control de niveles de fosfato en suero, en pacientes con insuficiencia renal de etapa tardía.

Ejemplo 3

5

Otras investigaciones de la capacidad de unión a fosfato

Método de preparación y medidas

10 En los siguientes experimentos, todos los productos químicos tuvieron grado GPR, obtenidos de BDH. Los filtros Millipore se obtuvieron de Amicon, High Wycombe.

M1. Producción de preparaciones de coprecipitado metálico

15 Todas las preparaciones se sintetizaron usando el siguiente método, el cual, para una relación 3:1 de $Mg^{2+}:Al^{3+}$ como cationes respectivos $M^{2+}:M^{3+}$, dio como resultado la producción de la hidrotalcita $Al_2Mg_6(OH)_{16}\cdot CO_3\cdot 4H_2O$.

20 El uso de calcio o magnesio como el catión M^{2+} , y de hierro férrico como el catión M^{3+} , permitió que se lograsen variaciones en el tema anterior. Cambiando la relación de los cationes $M^{2+}:M^{3+}$ a 1:1, 2:1, 3:1 y 5:1, se pudieron producir diferentes materiales de composición. Sin embargo, todos los compuestos tuvieron CO_3^{2-} como el anión intercambiable.

25 Para una relación 3:1 de $M^{2+}:M^{3+}$, se disolvió la sal que contiene 2 moles de M^{3+} y la sal que contiene 6 moles de M^{2+} , en 4 litros de agua desionizada. En otros 4 litros separados, se disolvieron 16 moles de NaOH y 5 moles de Na_2CO_3 . Ambas disoluciones se bombearon, usando bombas peristálticas, en un matraz con un sobrecaudal a ~2 litros, y se mezclaron de forma constante. La velocidad de adición de las disoluciones fue tal que la disolución mezclada tuvo un pH de 10,0-10,5. Después de desechar el primer litro, momento en el cual se había logrado un estado estacionario, se recogieron 3-4 litros de la suspensión que se desborda. Entonces, ésta se filtró usando un Buchner, se lavó con agua desionizada y se volvió a filtrar, dejando una "torta" húmeda.

30

En la Tabla 2 se muestran los nombres de las preparaciones y de las composiciones de la disolución/suspensión usadas para su producción. Debido a la insolubilidad del sulfato de calcio, cuando se usó como la sal de M^{2+} , fue necesaria una agitación constante para evitar la sedimentación.

M3. Medida de la composición metálica

35 Las preparaciones se lavaron y se secaron hasta peso seco constante en un horno a ~40°C. Se valoró un gramo frente a HCl 1M, hasta que se logró un pH constante de 1. Se midieron las concentraciones de los iones M^{2+} y M^{3+} en la disolución. Para el hierro y el calcio, se usó un autoanalizador Hitachi 911 con química de Boehringer Mannheim, mientras que para el magnesio se empleó una espectroscopia de absorción atómica fotométrica de llama.

40

45 *NB.* Aunque los métodos de análisis adoptados aquí fueron de una exactitud elevada, el método de muestreo fue tal para proporcionar sólo una evaluación aproximada inicial de la composición real; en los resultados que se dan a continuación, compárense las relaciones predichas para las proporciones de materiales de partida (suponiendo un rendimiento del 100%) con las de las preparaciones finales medidas de esta manera.

M4. Medida de la unión a fosfato

50 La unión a fosfato para los compuestos preparados anteriormente, cuando se dosificaron como un polvo seco, se midió en cada caso a una dosis de 1,0 gramos de peso seco (determinado secando hasta peso constante a 40°C). Cuando se dosificó una torta húmeda, se añadió una cantidad equivalente hasta 1 g de peso seco. También se midió la unión a fosfato de los aglutinantes convencionales, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio y carbonato de calcio, usando en estos casos 1 g de material según se suministra.

55 La capacidad de unión a fosfato se determinó a lo largo de un intervalo de pH de 3-8, aproximadamente el intervalo de pH encontrado en el tubo digestivo normal. Se produjeron 40 mmoles.l⁻¹ de tampones de fosfato de sodio, a pH 5, pH 7 y pH 8, mezclando volúmenes apropiados de disoluciones de 40 mmoles.l⁻¹ de Na_2HPO_4 y 40 mmoles.l⁻¹ de NaH_2PO_4 . Se produjo una disolución de fosfato, de pH 3, añadiendo HCl 1 M a una disolución de 40 mmoles.l⁻¹ de NaH_2PO_4 .

60

65 Las preparaciones se suspendieron en 25 ml de 40 mmoles.l⁻¹ de tampón de fosfato, y se mezclaron con remolino para asegurar la homogeneidad. Esta suspensión se agitó entonces suavemente a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos. Tras la filtración del sobrenadante a través de filtros Millipore de 0,22 µm, el fosfato soluble se midió usando un autoanalizador Hitachi 911 con química de Boehringer Mannheim.

El fosfato unido se calculó como un porcentaje del presente en la disolución original.

ES 2 268 788 T3

Las composiciones de disoluciones usadas para producir las preparaciones de coprecipitado metálico se muestran a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

Composición de disoluciones usadas para producir las preparaciones de coprecipitado metálico

Nombre del material	Moles de la sal de M^{2+}	Moles de la sal de M^{3+}	Moles de NaOH	Moles de Na_2CO_3
Mg:Fe 2:1 (Prep. 1)	4 Moles $MgSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	12	5
Mg:Fe 2:1 (Prep. 2)	4 Moles $MgSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	12	5
Mg:Fe 3:1 (Prep. 1)	6 Moles $MgSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	16	5
Mg:Fe 3:1 (Prep. 2)	6 Moles $MgSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	16	5
Mg:Fe 3:1 (Prep. 3)	6 Moles $MgSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	16	5
Mg:Fe 3:1 (Prep. 4)	6 Moles $MgSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	16	5
Ca:Fe 1:1	2 Moles $CaSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	8	5
Ca:Fe 2:1	4 Moles $CaSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	12	5
Ca:Fe 3:1 (Prep. 1)	6 Moles $CaSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	16	5
Ca:Fe 3:1 (Prep. 2)	6 Moles $CaSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	16	5
Ca:Fe 5:1	10 Moles $CaSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	24	5
Ca:Fe 3:1 (obtenido con sales de cloruro)	6 Moles $CaCl_2$	2 Moles $FeCl_2$	16	5
Ca:Mg:Fe 3:3:2	3 Moles $MgSO_4$ 3 Moles $CaSO_4$	1 Mol $Fe_2(SO_4)_3$	16	5

Resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados.

R1. Composiciones metálicas predichas y medidas de las preparaciones

Para determinar si la relación de iones metálicos en las disoluciones originales también estaba presente en la preparación final, todos los materiales se hidrolizaron con HCl 1 M, y se midieron las concentraciones de iones metálicos en disolución. Los resultados se muestran en la Tabla 3 más abajo. Estos muestran que los compuestos preparados según lo anterior eran ciertamente compuestos metálicos mixtos.

TABLA 3

Composiciones metálicas predichas y medidas de las preparaciones

Nombre del material	Relación de $M^{2+}:M^{3+}$ predicha	Relación de $M^{2+}:M^{3+}$ medida
Mg:Fe 2:1 (Prep. 2)	2:1	1,7:1
Mg:Fe 3:1 (Prep. 1)	3:1	2,4:1
Mg:Fe 3:1 (Prep. 2)	3:1	2,2:1
Mg:Fe 3:1 (Prep. 3)	3:1	2,2:1

ES 2 268 788 T3

TABLA 3 (continuación)

	Nombre del material	Relación de $M^{2+}:M^{3+}$ predicha	Relación de $M^{2+}:M^{3+}$ medida
5	Mg:Fe 3:1 (Prep. 4)	3:1	2,3:1
	Ca:Fe 1:1	1:1	1,3:1
10	Ca:Fe 2:1	2:1	1,6:1
	Ca:Fe 3:1 (Prep. 2)	3:1	2,6:1
	Ca:Fe 5:1	5:1	1,3:1
15	Ca:Fe 3:1 (obtenido con sales de Cl^-)	3:1	1,4:1
	Ca:Fe 3:1 (mezclamiento de metales después de ppt ⁿ)	3:1	1,1:1
20	Ca:Mg:Fe	3:3:2	2,9:2,3:2

R2. Unión a fosfato

R2.1 Preparaciones que contienen calcio y hierro férrico

Las preparaciones que contienen diferentes relaciones de calcio a hierro férrico se estudiaron para determinar su capacidad para unirse a fosfato.

La reproducibilidad de los resultados se demostró con referencia a una relación predicha de 3:1 de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$, y ésta se muestra en la Tabla 4 más abajo, mientras que los resultados obtenidos para relaciones diferentes se muestran en la Fig. 5 y en la Tabla 5 más abajo.

En las gráficas mostradas en la Fig. 5, los valores representados gráficamente son la media de los dos experimentos separados.

(i) Una relación predicha de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$ de 3:1

Se sintetizaron dos preparaciones diferentes de calcio/hierro férrico, con una relación predicha de 3:1. Cuando se hidrolizó la preparación 2, el análisis elemental mostró que la relación medida de calcio a hierro férrico fue 2,6:1. Para la hidrólisis, no se dispuso de muestra suficiente de la preparación 1.

Se ensayó la unión a fosfato mediante cada preparación en dos experimentos separados a lo largo del intervalo de pH de 3-8. La unión fue reproducible para ambas preparaciones a cada pH (Tabla 4). Al menos el 96% del fosfato presente en la disolución se unió a cada preparación en cada pH (Fig. 4, Tabla 4).

TABLA 4

Reproducibilidad de la unión a fosfato para preparaciones con una relación predicha de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$ de 3:1

	Porcentaje de unión a fosfato a				
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 8	
55	Prep. 1 (exp. 1)	97	98	98	97
	Prep. 1 (exp. 2)	96	96	97	97
60	Prep. 2 (exp. 1)	98	99	100	100
	Prep. 2 (exp. 2)	100	99	100	99

ES 2 268 788 T3

(ii) *Una relación predicha de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$ de 1:1*

Se sintetizó una preparación de calcio/hierro férrico con una relación predicha de 1:1. El análisis elemental del material hidrolizado mostró que la relación medida de calcio a hierro férrico era de 1,3:1.

Se unió más del 50% del fosfato presente en la disolución a la preparación a pH 3,8 (Fig. 5, Tabla 5). La unión a fosfato dependió del pH. El material se unió a un 28% menos de fosfato a pH 8 que a pH 3.

(iii) *Una relación predicha de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$ de 2:1*

Se sintetizó una preparación de calcio/hierro férrico con una relación predicha de 2:1. El análisis elemental del material hidrolizado mostró que la relación medida de calcio a hierro férrico era de 1,6:1.

Al menos el 97% del fosfato presente en la disolución se unió a lo largo del intervalo de pH de 3-8 (Fig. 5, Tabla 5). No hubo ninguna dependencia con el pH de la unión.

(iv) *Una relación predicha de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$ de 5:1*

Se sintetizó una preparación de calcio/hierro férrico con una relación predicha de 5:1. El análisis elemental del material hidrolizado mostró que la relación medida de calcio a hierro férrico era de 1,5:1.

Al menos el 95% del fosfato presente en la disolución se unió a lo largo del intervalo de pH de 3-8 (Fig. 5, Tabla 5). No hubo dependencia del pH de la unión.

(v) *Una relación predicha de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$ de 3:1 obtenida usando sales de cloruros metálicos*

Debido a la insolubilidad del sulfato de calcio, se preparó una disolución usando la sal soluble, el cloruro de calcio. Se sintetizó una preparación de calcio/hierro férrico con una relación predicha de 3:1. El análisis elemental del material hidrolizado mostró que la relación medida de calcio a hierro férrico era 1,4:1.

Más del 60% del fosfato presente en la disolución se unió a lo largo del intervalo de pH de 3-8 (Fig. 5, Tabla 5). La unión a fosfato dependió del pH, precipitando un 31% menos a pH 8 que a pH 3.

TABLA 5

Unión a fosfato por las preparaciones que contienen calcio/hierro férrico a pH 3-8

Relación predicha de $Ca^{2+}:Fe^{3+}$	Porcentaje de fosfato unido			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 8
1:1	75	72	63	54
2:1	99	95	99	98
3:1*	98	99	100	100
5:1	97	96	99	98
3:1 (obtenido con sales de cloruro)	92	87	72	64
*La preparación 2 (exp. 1) de la Tabla 4 también se incluyó para comparación				

R2.2 Preparaciones que contienen magnesio y hierro férrico

Se ensayó un número de preparaciones, que contienen diferentes relaciones de magnesio a hierro férrico, para determinar su capacidad para unirse a fosfato.

La reproducibilidad de los resultados se demostró en cada caso, y estos resultados se muestran en las Tablas 6-8 a continuación, mientras que se muestra en la Fig. 6 una comparación de los resultados.

ES 2 268 788 T3

(i) *Una relación predicha de $Mg^{2+}:Fe^{3+}$ de 3:1*

Se sintetizaron cuatro preparaciones de magnesio/hierro férrico con la relación predicha de 3:1. La preparación 1 tuvo una relación real de $Mg^{2+}:Fe^{3+}$ de 2,4:1. Las preparaciones 2, 3 y 4 tuvieron relaciones medidas de $Mg^{2+}:Fe^{3+}$ de 2,2:1, 2,2:1 y 2,3:1, respectivamente.

La preparación 1 se unió a al menos el 60% del fosfato, a lo largo del intervalo de pH de 3-7. Las preparaciones 2, 3 y 4 se unieron a al menos el 40%, 50% y 30% del fosfato, respectivamente, a lo largo del intervalo de pH de 3-8 (Fig. 6, Tabla 6). La unión a fosfato por la preparación 4 fue reproducible (Tabla 6). Un envejecimiento corto del material significó que se llevaron a cabo una vez experimentos de unión en las preparaciones 1, 2 y 3.

Las tres preparaciones estudiadas, a lo largo del intervalo de pH 3-8, presentaron todas ellas una dependencia con el pH en su unión a fosfato. Las preparaciones 2 y 3 se unieron un 44% y un 29% menos, respectivamente, a fosfato a pH 8 que a pH 3. La preparación 4 se unió, como media, a un 21% menos de fosfato a pH 8 que a pH 3.

TABLA 6

Unión a fosfato para preparaciones con la relación predicha de 3:1 de $Mg^{2+}:Fe^{3+}$

	Porcentaje de unión a fosfato a			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 8
Prep. 1	60	58	61	-
Prep. 2	79	76	55	44
Prep. 3	75	73	63	53
Prep. 4 (exp. 1)	41	40	34	37
Prep. 4 (exp. 2)	45	39	36	32

(i) *Una relación predicha de $Mg^{2+}:Fe^{3+}$ de 2:1*

Se sintetizaron dos preparaciones de magnesio/hierro férrico con una relación predicha de 2:1. El análisis elemental de la preparación 2, tras la hidrólisis, mostró la relación medida de magnesio a hierro férrico de 1,7:1. No hubo muestra suficiente para estudiar la composición elemental de la preparación 1.

La preparación 1 se unió a más del 60% del fosfato a lo largo del intervalo de pH de 3-7. La preparación 2 se unió de forma reproducible a más del 30% del fosfato a lo largo del intervalo de pH de 3-8 (Tabla 7, Fig. 6). Esto dependía del pH, con una media de 27% menos de fosfato unido a pH 8 que a pH 3.

TABLA 7

Unión a fosfato para preparaciones con la relación predicha de 2:1 de $Mg^{2+}:Fe^{3+}$

	Porcentaje de unión a fosfato a			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 8
Prep. 1	77	75	65	-
Prep. 2 (exp. 1)	50	48	41	37
Prep. 2 (exp. 2)	42	39	38	30

R2.3 *Una preparación que contiene magnesio, calcio y hierro férrico*

(i) *Una relación predicha de $Ca^{2+}:Mg^{2+}:Fe^{3+}$ de 3:3:2*

Se sintetizó una preparación de calcio/magnesio/hierro férrico con una relación predicha de 3:3:2. Cuando ésta se hidrolizó, el análisis elemental mostró que la relación medida de calcio a magnesio a hierro férrico era 2,9:2,3:2.

ES 2 268 788 T3

Este compuesto se unió en un porcentaje mayor que 45% al fosfato en disolución, a lo largo del intervalo de pH de 3-8 (Fig. 6). Dos experimentos separados mostraron que la unión a fosfato era reproducible (Tabla 8). La unión dependió del pH, con una media de un 36% menos de fosfato precipitado a pH 8 que a pH 3.

5

TABLA 8

Unión a fosfato para la preparación con una relación predicha de 3:3:2 de $Ca^{2+}:Mg^{2+}:Fe^{3+}$

10

	Porcentaje de unión a fosfato a			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 8
exp. 1	80	77	65	54
exp. 2	80	78	64	48

15

R2.4 Unión a fosfato por compuestos convencionales

20

También se ensayaron los compuestos hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y carbonato de calcio, para determinar su capacidad para unirse a fosfato. El método fue como se describió previamente en M4.

25

Todos los compuestos se ensayaron dos veces, y mostraron una unión reproducible a fosfato a lo largo del intervalo de pH estudiado, y los resultados se muestran en la Fig. 7, y en la Tabla 9 más abajo. En la Fig. 7, los valores representados gráficamente son la media de dos experimentos separados para cada compuesto.

30

Como se puede observar, la unión a fosfato dependió del pH, con un incremento medio de 2,4 veces en la unión por $Al(OH)_3$ a pH 3 en comparación con el pH 8. El $Mg(OH)_2$ se unió una media de 3,7 veces más a fosfato, a pH 3, que a pH 8. El $CaCO_3$ se unió una media de 5,9 veces más a fosfato, a pH 3, que a pH 8.

TABLA 9

Unión a fosfato por $Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$ y $CaCO_3$

35

	Porcentaje de unión a fosfato a			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 8
$Al(OH)_3$	20	19	18	9
$Al(OH)_3$	30	25	23	12
$Mg(OH)_2$	81	82	54	17
$Mg(OH)_2$	87	80	58	28
$CaCO_3$	69	63	30	8
$CaCO_3$	72	70	43	16

40

45

50

Ejemplo 4

55

Sulfato de calcio como aglutinante de fosfato

Se ensayaron los siguientes compuestos como aglutinantes de fosfato:

60

1. Sulfato de calcio anhidro tratado con hidróxido sódico

2. Sulfato de calcio anhidro

3. $CaSO_4 \cdot 2H_2O$

65

4. Coprecipitado ferroso/férrico

5. Precipitado férrico

ES 2 268 788 T3

1. Sulfato de calcio anhidro tratado con hidróxido de sodio

Este se preparó mezclando sulfato de calcio anhidro (CaSO_4) (0,1 moles) con hidróxido sódico (NaOH) (0,2 moles) en 100 ml de agua desionizada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se centrifugó durante 2 minutos a 3000 rpm, y se desechó el sobrenadante. El resto se lavó mezclando con 100 ml de agua durante 5 minutos, seguido de la centrifugación durante 2 minutos a 3000 rpm. Se desechó el sobrenadante, y se repitió el procedimiento de lavado otras tres veces. El sólido resultante se calentó hasta peso seco constante a 60°C .

2. Sulfato de calcio anhidro

Se usó un polvo de sulfato de calcio anhidro seco, comercialmente disponible.

3. Sulfato de calcio dihidratado

Se usó un polvo de sulfato de calcio dihidratado, comercialmente disponible.

4. Coprecipitado ferroso/férrico

Éste se preparó coprecipitando sulfato ferroso FeSO_4 y sulfato férrico $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ con hidróxido sódico, para obtener un compuesto de óxido de hierro hidratado. La relación predicha de $\text{Fe}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$ fue 3:1.

5. Precipitado férrico

Éste se preparó mezclando sulfato férrico ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) (0,1 moles) con hidróxido sódico (NaOH) (0,3 moles) en 100 ml de agua desionizada durante 30 minutos a temperatura ambiente.

La mezcla se centrifugó durante 5 minutos a 3000 rpm, y se desechó el sobrenadante.

El precipitado se lavó mezclando con 100 ml de agua durante 5 minutos, seguido de centrifugación durante 5 minutos a 3000 rpm. Se desechó el sobrenadante, y el procedimiento de lavado se repitió otras 3 veces.

El precipitado se calentó hasta peso seco constante a 60°C .

Unión a fosfato

La capacidad de unión a fosfato de cada uno de los materiales anteriores se midió como se describió anteriormente en el Ejemplo 3, usando un gramo de cada compuesto en 25 ml de disolución de fosfato $40 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, pH 3-8.

Los resultados se muestran en la Tabla 10 más abajo.

TABLA 10

Unión a fosfato a lo largo del intervalo de pH de 3-8 por sulfato de calcio tratado con álcali, sulfatos de calcio anhidro e hidratado y un compuesto de $\text{Fe}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$ con una relación predicha de 3:1 y un compuesto de Fe^{3+}

Compuesto	Porcentaje de fosfato unido a			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 8
CaSO_4 tratado	100	100	100	100
CaSO_4 anhidro	2	7	47	55
$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0	0	57	89
$\text{Fe}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$ 3:1	26	18	33	-
Fe^{3+}	56	59	56	41

A partir de lo expuesto anteriormente, se puede observar en primer lugar que los compuestos metálicos mixtos que contienen preferentemente cada uno de un catión férrico y al menos uno de un catión de magnesio, de calcio, de lantano y de cerio, y al menos uno de los aniones hidroxilo y carbonato, y opcionalmente al menos un sulfato, cloruro y óxido, tienen una excelente capacidad de unión a fosfato a un pH del tampón relevante para las condiciones fisiológicas en el tubo digestivo.

ES 2 268 788 T3

En particular, muestran una excelente capacidad de unión a fosfato a lo largo de un intervalo de pH de 2-8, especialmente 3-7, y por lo tanto son capaces de unirse a fosfato tanto en la región del estómago (parte superior del tubo), en la que el pH sería normalmente alrededor de 3-4, hasta 7, dependiendo posiblemente del pH del propio aglutinante, y también en la parte inferior del tubo, por ejemplo en el duodeno o en el yeyuno, en el que el pH es probablemente ≥ 7 .

A la vista de esta elevada capacidad de unión, son posibles dosis más bajas.

Además, para el mismo peso de compuesto de unión a fosfato, un compuesto mixto de calcio/férrico contiene menos ion férrico que el compuesto correspondiente que contiene hierro sólo. Esto permite una pequeña dosificación *in vivo* del hierro durante al menos la misma capacidad de unión a fosfato, elevando de este modo la probable tolerancia de un paciente a la dosificación dada.

La capacidad de unión a fosfato del compuesto mixto de magnesio/férrico también depende notablemente menos del pH en comparación con el hidróxido de magnesio. Además, el magnesio tiende a estabilizarse, conduciendo a una liberación del mismo menor que la esperada cuando se administra *in vivo*, con una reducción esperada de los efectos secundarios, tales como hipermagnesemia. Igualmente, el hierro tiende a estabilizarse, conduciendo a una liberación del mismo *in vivo* menor de la esperada, con una reducción esperada en la formación de radicales libres *in vivo* encontrada a menudo con iones Fe^{3+} , conduciendo así a un menor daño del tejido de la membrana.

También se observa, particularmente de forma sorprendente, que lo expuesto anteriormente también se aplica al sulfato de calcio después del tratamiento del mismo con una disolución alcalina.

Ejemplo 5

*Hidroxicarbonato metálico mixto como aglutinantes de fosfato - estudio *in vivo* en ratas*

Materiales y métodos

Los siguientes productos químicos, excepto que se establezca de otro modo, tuvieron grado GPR, procedentes de BDH/Merck (Poole, UK): CaSO_4 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (grado técnico), MgSO_4 , CaCO_3 , NaOH , ácido nítrico al 70% (redistilado, 99,99% de pureza). El $\text{Al}(\text{OH})_3$ y $\text{Mg}(\text{OH})_2$ se obtuvieron de Sigma (Poole, UK). El CT100 se obtuvo de Crosfield Ltd. (Warrington, UK).

Los aglutinantes de fosfato se incorporaron en la dieta estándar de ratas del alimento de mantenimiento nº 1 para rata/ratón, obtenido de Lilico (Betchworth, Surrey UK).

Producción de los compuestos de CT

CTFeCa y CTFeMg fueron hidroaltacitas metálicas mixtas, que tienen una relación predicha de Mg^{2+} o $\text{Ca}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$ de 3:1, producidas en el laboratorio siguiendo un procedimiento estándar de laboratorio para preparaciones de hidroxicarbonatos metálicos mixtos según se describe en el Ejemplo 3 (M2). Este sulfato de metal²⁺, 6 moles, y sulfato de metal³⁺, 2 moles, se disolvieron en 4 litros de H_2O desionizada. En un matraz separado, se disolvieron 16 moles de NaOH y 5 moles de Na_2CO_3 en 4 litros de H_2O desionizada. Las dos disoluciones se bombearon, usando bombas peristálticas, en un matraz con un aliviadero a ~2 litros, y la velocidad de adición de las disoluciones fue tal que, cuando se mezclaron, la suspensión resultante tuvo un pH de 10,0-10,5. Después de desechar el primer litro, momento en el cual se había establecido un estado estacionario, se recogieron 3-4 litros de la suspensión que se desborda. Ésta se filtró a vacío usando un matraz Buchner, y se lavó con 1 litro de agua desionizada, tres veces. Para permitir la incorporación en alimento para rata, el compuesto en forma de "torta" húmeda se secó hasta un peso seco constante a 50°C, y se molió con un mortero y una mano de mortero.

*Estudios *in vivo* en la rata*

Se dividieron veintiocho ratas (raza Sprague-Dawley), intervalo de peso 275-307 gramos, en siete grupos, constando cada uno de cuatro animales (en las Tablas 11-14, n = 4). Los aglutinantes de fosfato se incorporaron en la comida para ratas a una concentración de 1% (p/p). A cada grupo de ratas se le alimentó con una única dieta ad libitum durante siete días, y tuvieron un acceso ilimitado a agua desionizada. Después, los animales se pesaron y se transfirieron a metabowls durante 24 horas, en las que recibieron 18 gramos de la dieta de control y un acceso ilimitado al agua. Durante este tiempo, se recogió la producción de orina y fecal total durante 24 horas. Al final del período de tratamiento, los animales se volvieron a pesar, y se obtuvo como muestra de sangre vía la arteria carótida tras anestiesiarlos con pentobarbitona sódica (Segatal) 0,1 ml/100 g de peso corporal, de una disolución de 60 mg/ml.

Preparación de heces y orina

Debido al diseño de los metabowls, las heces de las ratas se contaminaron inevitablemente con alimento de control de la dieta, y también hubo una ligera contaminación de la orina. Antes del análisis, por lo tanto, el alimento se separó de la orina mediante una centrifugación a 1500 rpm durante 5 minutos. Se desechó el pelete del alimento. El alimento en partículas contaminante se eliminó de las heces usando fórceps, y se pesó la muestra de heces.

ES 2 268 788 T3

Las muestras fecales totales procedentes de cada animal se mezclaron para asegurar una homogeneidad, y se pesaron alícuotas de un gramo por duplicado. El porcentaje de hidratación de las heces se calculó después de la liofilización hasta peso constante.

5 Para la medida del contenido de ion metálico y de fosfato fecal total, las heces liofilizadas se molieron con un mortero y una mano de mortero, y se hidrolizaron 200 mg calentando hasta 70°C durante 4 horas con 7 ml de ácido nítrico concentrado en tubos de ensayo de polipropileno. Las digestiones fecales se diluyeron hasta 50 ml con agua desionizada en recipientes de Nalgene de 125 ml lavados con ácido.

10 Para la medida del contenido de ion metálico y fosfato fecal soluble, se suspendió una alícuota de heces de 1,5 gramos en 15 ml de agua desionizada. Después de la homogeneización y centrifugación a 3000 rpm durante 45 minutos, el sobrenadante se filtró a través de lana de vidrio, para eliminar la materia en partículas contaminante, y se almacenó a -20°C.

15 *Métodos analíticos*

El fosfato, el hierro y el calcio se determinaron en disoluciones de la digestión fecal, orina y suero, usando una química estándar de Boehringer Mannheim en un autoanalizador Hitachi 911. El magnesio se midió en las disoluciones de digestiones fecales, en orina y en suero, usando espectrometría de absorción atómica de fotometría de llama. El aluminio en orina y en suero se midió usando espectrometría de absorción atómica en horno de grafito.

Las diferencias entre los grupos de tratamiento se evaluaron usando la prueba de la t de Student, considerándose significativo un $p < 0,05$.

25 *Procedimiento*

Todos los animales se pesaron diariamente durante el transcurso del estudio, para asegurar que el alimento modificado por la adición de los compuestos de unión a fosfato no afectaron a la ganancia de peso. Durante el período de equilibramiento de siete días, los grupos de animales tratados con CTFeCa, CTFeMg, Mg(OH)₂, CaCO₃ o CT100 mostraron un intervalo de ganancias medias de peso de 38-53 gramos. Las ratas tratadas con Al(OH)₃ mostraron una ganancia media de peso de 3 gramos. El grupo de control demostró un rechazo a comer la dieta de RMI estándar (sin adición de aglutinantes de fosfato). Después de cuatro días, fue necesario cambiarlos a una dieta de control (Lilico). Estos animales del control mostraron una pérdida media de peso de 17,5 gramos durante este período de siete días. Se midió el fosfato soluble en la dieta de Lilico, y se encontró que era 6,8 $\mu\text{moles}\cdot\text{g}^{-1}$, similar al de la dieta RMI sin adición de aglutinantes, 7,5 $\mu\text{moles}\cdot\text{g}^{-1}$.

Tras la alimentación con las dietas modificadas durante 7 días, los animales se transfirieron a metabowls para la recogida de la excreción de orina y fecal de 24 horas total. Para asegurar que cualquier contaminación de heces y de orina por el alimento fue similar para los grupos diferentes, se administraron a cada animal una dieta de control de 18 gramos restringida (Lilico). Durante este período, los animales del control ganaron una media de 3 gramos de peso. Otros grupos de animales mostraron una pérdida media de peso de 2-22 gramos.

Resultados

45 *Medición de la excreción de fosfato en orina y fecal*

La absorción reducida de fosfato lograda cuando se ingiere una dosis del compuesto inorgánico con alimento se manifiesta mediante un contenido bajo de fosfato en orina, un contenido elevado de fosfato fecal total, y una relación baja de contenido de fosfato fecal soluble:contenido de fosfato fecal total (Tabla 11).

50 Las diferencias en la concentración de fosfato en orina entre grupos de animales se podría explicar mediante diferencias significativas en el volumen de orina. Por tanto, la excreción de fosfato renal se expresó como total (μmoles) por 24 horas. Los animales tratados con Al(OH)₃ y CaCO₃ excretaron 1259 \pm 279 μmoles de fosfato y 857 \pm 25 μmoles de fosfato (media \pm SEM), respectivamente (Figura 8, Tabla 11). Estos valores fueron significativamente mayores que los de ratas tratadas con una media de CTFeCa, CTMgFe, CT100 o Mg(OH)₂ de 71 \pm 44 μmoles , 13 \pm 4 μmoles , 26 \pm 11 μmoles y 65 \pm 53 μmoles de fosfato, respectivamente. Ningún grupo tratado con compuestos que se unen a fosfato mostró una diferencia significativa en la excreción de fosfato urinario en comparación con los controles, media 466 \pm 188 μmoles . Esto se puede explicar mediante una menor captación de alimentos por los animales del control, demostrado por su pérdida media de peso a lo largo del transcurso del estudio.

60 Para indicar si los aglutinantes de fosfato estaban precipitando fosfato en el tubo digestivo de la rata, se midió el fosfato en heces total (unido y soluble) y el fosfato en heces soluble (no unido). Para controlar las variaciones en la producción fecal y en la hidratación fecal entre grupos, el fosfato fecal se expresó como μmoles de fosfato g^{-1} de peso seco de heces. El fosfato total (soluble e insoluble) g^{-1} de peso seco de heces no varió significativamente entre cualquiera de los grupos de tratamiento. Las heces de los animales tratados con CTFeCa contenían una cantidad de fosfato soluble significativamente menor que los controles o los animales tratados con CaCO₃ (Tabla 11). El fosfato soluble medio g^{-1} de peso seco de heces como porcentaje de fosfato total medio g^{-1} de peso seco de heces fue 41,9%, 44,8%, 55,9%, 60,7% y 45,0% para animales tratados con CTFeCa, Mg(OH)₂, Al(OH)₃, CT100 y CTFeMg,

ES 2 268 788 T3

respectivamente. El fosfato soluble constó de 79,0% del total en el grupo del control, y de 85,5% del total en el grupo tratado con CaCO₃ (Figura 9). Estos resultados demuestran la eficacia de los compuestos de CT como aglutinantes, disminuyendo el fosfato disponible, en comparación con los controles y con los animales tratados con CaCO₃.

5

TABLA 11

Excreción media (± 1 SEM) de fosfato en orina y fecal para ratas de control y para las tratadas con compuestos aglutinantes de fosfato

10

	Control	Al(OH) ₃	CaCO ₃	CTFeCa	
15	Fosfato en orina, μmoles (n=4)	466 ± 188*	1259 ± 279	857 ± 25	72 ± 44*
15	Fosfato fecal total, μmoles g ⁻¹ de peso seco de heces (n=4)	150 ± 32	188 ± 26	213 ± 16	181 ± 12
20	Fosfato fecal soluble, μmoles g ⁻¹ de peso seco de heces (n=4)	120 ± 6	96 ± 9	181 ± 9Δ	73 ± 12φ
		Mg(OH) ₂	CT100	CTFeMg	
25	Fosfato en orina, μmoles (n=4)	65 ± 53*	26 ± 11*	13 ± 4*	
25	Fosfato fecal total, μmoles g ⁻¹ de peso seco de heces (n=4)	183 ± 17	181 ± 40	206 ± 34	
30	Fosfato fecal soluble, μmoles g ⁻¹ de peso seco de heces (n=4)	87 ± 14	100 ± 15	128 ± 8	
35	* p<0,05 comparado con animales tratados con Al(OH) ₃ y CaCO ₃ Δ p<0,05 comparado con todos los grupos φ p<0,05 comparado con los animales del control y los tratados con CTFeMg				

Medición de la extracción y retención de metales

40

Excreción de aluminio en orina, concentración de aluminio en suero

45

Las concentraciones de aluminio en orina y en suero se midieron usando espectrometría de absorción atómica en horno de grafito. Para los animales que toman Al(OH)₃ o CT100, las concentraciones medias de aluminio en suero no fueron significativamente mayores que las de aluminio en suero para animales del control (Tabla 12). Sorprendentemente, los animales tratados con CTFeCa y CTFeMg mostraron las concentraciones medias más elevadas de aluminio en suero, ambas significativamente mayores que en animales tratados con Mg(OH)₂, Al(OH)₃, CaCO₃ o los controles.

50

Debido a las diferencias significativas en el volumen de orina total entre diferentes grupos de animales, el aluminio se expresó como μg excretado. Para animales tratados con Al(OH)₃, la excreción media de Al³⁺ en orina fue al menos 2 veces más elevada que en animales tratados con cualquier otro aglutinante de fosfato (Tabla 12). Los animales tratados sin aglutinantes (dieta de control) excretaron sorprendentemente más aluminio que los animales tratados con Al(OH)₃.

55

Medición de la excreción de calcio en orina, concentración de calcio en suero

60

La excreción de calcio total en orina, a partir de animales tratados con CaCO₃, no fue significativamente diferente a la de los controles o a la de los animales tratados con CTFeCa o Al(OH)₃. Los animales tratados con CaCO₃ excretaron significativamente más calcio que los animales tratados con Mg(OH)₂, CT100 o CTFeMg (Tabla 13).

65

Medición de la excreción de magnesio en orina

La excreción de magnesio en orina después del tratamiento con los compuestos CT100 y CTFeMg fue mayor aunque no tan significativamente en comparación con los animales del control (Tabla 14). Después de la administración

ES 2 268 788 T3

de Mg(OH)₂, la excreción de magnesio en orina fue significativamente mayor que la del grupo del control o la de animales tratados con cualquier otro aglutinante.

Medición de concentración de hierro en orina y en suero

En todas las muestras de orina procedentes de todos los grupos de tratamiento, la concentración de hierro estuvo en el límite de detección del método empleado ($> 1 \mu\text{mol l}^{-1}$).

La liberación de hierro a partir de los aglutinantes de fosfato no fue problemática, y de esta manera las concentraciones de hierro en suero se midieron en todos los animales. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa en la concentración de hierro en suero entre cualquiera de los grupos de tratamiento (Tabla 14).

TABLA 12

Excreción media ($\pm 1 \text{ SEM}$) de aluminio en orina y concentración media ($\pm 1 \text{ SEM}$) de aluminio en suero para ratas del control y para las tratadas con compuestos aglutinantes de fosfato

Tratamiento	Aluminio en orina μg (todos n=4)	Aluminio en suero $\mu\text{mol l}^{-1}$
Control	1,23 \pm 0,05 α	0,45 \pm 0,04
Al(OH) ₃	1,07 \pm 0,38 β	0,38 \pm 0,03
CaCO ₃	0,50 \pm 0,21	0,33 \pm 0,05
CTFeCa	0,18 \pm 0,12	0,66 \pm 0,07*
Mg(OH) ₂	0,17 \pm 0,07	0,35 \pm 0,08
CT100	0,26 \pm 0,09	0,65 \pm 0,24
CTFeMg	0,31 \pm 0,09	0,65 \pm 0,05*

*p<0,05 comparado con animales tratados con Mg(OH)₂, Al(OH)₃, CaCO₃ y con el control
 α p<0,05 comparado con animales tratados con Mg(OH)₂, Al(OH)₃, CaCO₃, CTFeMg, CT100 y CTFeCa
 β p<0,05 comparado con animales tratados con Mg(OH)₂, Al(OH)₃, CTFeMg, CT100 y CTFeCa

TABLA 13

Excreción media ($\pm 1 \text{ SEM}$) de calcio en orina y concentración media ($\pm 1 \text{ SEM}$) de calcio en suero para ratas del control y para las tratadas con compuestos aglutinantes de fosfato

Tratamiento	Calcio en orina, μmol	Calcio en suero, mmol l^{-1}
Control	317 \pm 94	3,29 \pm 0,16 (n=3) α
Al(OH) ₃	539 \pm 242	3,27 \pm 0,07 (n=3) α
CaCO ₃	472 \pm 17*	2,93 \pm 0,09 (n=4) β
CTFeCa	333 \pm 80	2,48 \pm 0,10 (n=4)
Mg(OH) ₂	360 \pm 62	2,58 \pm 0,05 (n=3)
CT100	314 \pm 20	2,54 \pm 0,07 (n=4)
CTFeMg	300 \pm 34	2,69 \pm 0,07 (n=4)

*p>0,05 comparado con animales tratados con CT100, Mg(OH)₂ y CTFeMg
 α p>0,05 comparado con animales tratados con CTFeCa, Mg(OH)₂, CT100 y CTFeMg
 β p<0,05 comparado con animales tratados con Mg(OH)₂, CT100 o CTFeCa

ES 2 268 788 T3

TABLA 14

Excreción media (± 1 SEM) de magnesio en orina y concentración media (± 1 SEM) de hierro en suero para ratas del control y para las tratadas con compuestos aglutinantes de fosfato

Tratamiento	Magnesio en orina, μmol (todos n=4)	Hierro en suero, mmol l^{-1}
Control	$6,3 \pm 1,8$	$37,8 \pm 11,2$ (n=3)
$\text{Al}(\text{OH})_3$	$9,7 \pm 0,6$	$38,5 \pm 15,9$ (n=3)
CaCO_3	$8,7 \pm 1,8$	$41,9 \pm 10,8$ (n=4)
CTFeCa	$5,9 \pm 1,2$	$23,9 \pm 5,1$ (n=4)
$\text{Mg}(\text{OH})_2$	$17,3 \pm 2,3^*$	$29,4 \pm 7,9$ (n=3)
CT100	$9,2 \pm 0,6$	$39,3 \pm 10,8$ (n=4)
CTFeMg	$11,4 \pm 0,7$	$48,5 \pm 12,5$ (n=3)
* $p < 0,05$ comparado con todos los grupos		

Discusión de los resultados

Puesto que los aglutinantes de fosfato se administran en dosis relativamente grandes durante largos períodos de tiempo, es de primordial importancia la liberación, la absorción y la toxicidad de iones metálicos. La concentración de aluminio en suero en animales tratados con $\text{Al}(\text{OH})_3$ o CT100 no fue significativamente mayor que en animales tratados con cualquier otro aglutinante. Esto está de acuerdo con un estudio en seres humanos que dio a conocer que no se produce un incremento en el aluminio en suero, medido hasta siete horas después de la administración de 6 gramos de hidrotalcita (CT100) [Van der Voet y de Wolff, *Clin. Tox.* (1986-87), 24, 545-553]. Puesto que sólo se absorbe ~0,1% de una dosis de aluminio ingerida [Powell y Thompson, *Proc. Nutr. Soc.*, (1993), 52, 241-253], los cambios en el gran volumen en suero están en los límites de medición exacta.

Por lo tanto, se midió la excreción de aluminio en orina como un indicador de la ingesta intestinal. Los animales tratados con $\text{Al}(\text{OH})_3$ excretaron al menos 2 veces más aluminio que los tratados con cualquier otro aglutinante, y cuatro veces más que las ratas tratadas con CT100. Sin embargo, las conclusiones en cuanto a los beneficios relativos de CT100 en términos de liberación de aluminio están limitadas debido a la elevada excreción en orina de los controles.

La liberación y la absorción de hierro a partir de los aglutinantes de CTFeCa y CTFeMg fue importante puesto que el contenido de hierro en el organismo está regulado por la absorción a partir del tubo digestivo [McCance y Widdowson, *Lancet*, (1937), 2, 680-684]. No hubo ninguna vía fisiológica mediante la cual se puede excretar, y las dosis diarias son bajas, en orina $< 0,1$ mg, las pérdidas por la piel 0,2-0,3 mg y en heces 0,6 mg [Bothwell, *Nutr. Ron.* (1995), 53, 237-245]. Los animales tratados con CTFeCa o CTFeMg no mostraron un incremento en el hierro en suero, en comparación con los animales tratados con aglutinantes que no contienen hierro, o en comparación con los controles, y, como es de esperar, la excreción de hierro en orina estuvo en el límite de detección en todos los grupos.

En comparación con los animales tratados con cualquier otro aglutinante, hubo al menos un incremento del 66% y del 113%, respectivamente, en el hierro fecal soluble en animales tratados con CTFeCa o CTFeMg. El hecho de que éste fuera absorbible estaba más allá del alcance de este estudio, ya que factores complejos, incluyendo la dieta y el tamaño del almacenamiento de hierro, influyen la ingesta de hierro no hemático [Bothwell, más arriba: Cook, *Am. J. Clin. Nutr.* (1990), 51, 301-308]. Sin embargo, puesto que un número de pacientes en hemodiálisis son anémicos, puede ser beneficioso un incremento de la carga de hierro [Remussi y Rossi, en *The Kidney* (Ed. Brenner, BM), W.B. Saunders, Filadelfia, (1996), Capítulo 50, p. 2170-2186].

Se ha demostrado que diferentes sales de magnesio tienen eficacia como aglutinantes de fosfato. Se ha demostrado que el carbonato de magnesio es un aglutinante eficaz [O'Donovan *et al.*, *Lancet*, (1986), 51, 880-881], mientras que se ha demostrado que el hidróxido de magnesio es ineficaz o se tolera mal [Guillot *et al.*, *Nephron*, (1982), 30, 114-117; Oe *et al.*, *Colín. Nephrol*, (1987), 28, 180-185]. No obstante, se debe de tener cuidado para evitar la sobreadministración, debido a los efectos laxantes del magnesio. En este estudio, ninguno de los grupos de animales tratados con $\text{Mg}(\text{OH})_2$, CT100 o CTFeMg mostraron un incremento en la hidratación fecal en comparación con los controles, sugiriendo una dosis que era muy bien tolerada por los animales. Ni el magnesio en orina ni el magnesio en suero fueron elevados en animales tratados con CTFeMg o CT100, sugiriendo que la absorción de Mg a partir de estos compuestos fue baja.

ES 2 268 788 T3

En resumen, CT100, CTFeMg y CTFeCa son todos aglutinantes de fosfato de elevada capacidad cuando se administran *in vivo* en ratas a dosis bajas. Este estudio indica que probablemente tengan toxicidad limitada, aunque se requieren estudios a largo plazo para evaluar la absorción de hierro, de aluminio y de magnesio. Estos compuestos pueden presentar alternativas eficaces a los aglutinantes de fosfato prescritos actualmente.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 268 788 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso, en un método para preparar un medicamento para el tratamiento de hiperfosfatemia, de un compuesto metálico mixto, comprendiendo dicho compuesto al menos uno de los iones hidroxilo y carbonato, estando libre de aluminio y conteniendo los metales hierro (III) y al menos uno de entre magnesio, calcio, lantano y cerio, presentando dicho compuesto una capacidad de unión a fosfato de al menos 30% en peso del peso total de fosfato presente, a lo largo de un intervalo de pH de 3 a 7.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto metálico mixto sólido tiene una capacidad de unión a fosfato de al menos 30% en peso del peso total de fosfato presente, a lo largo de un intervalo de pH de 2 a 8.
3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto metálico mixto sólido contiene además al menos uno de entre sulfato, cloruro y óxido.
- 15 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto metálico mixto sólido es un hidroxicarbonato que contiene magnesio y hierro (III).
- 20 5. Uso según la reivindicación 4, en el que el compuesto metálico mixto sólido tiene una estructura de hidrotalcita.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que el compuesto metálico mixto sólido no está envejecido.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1:

Efecto del pH y del envejecimiento sobre el porcentaje de unión a fosfato de los compuestos metálicos mixtos

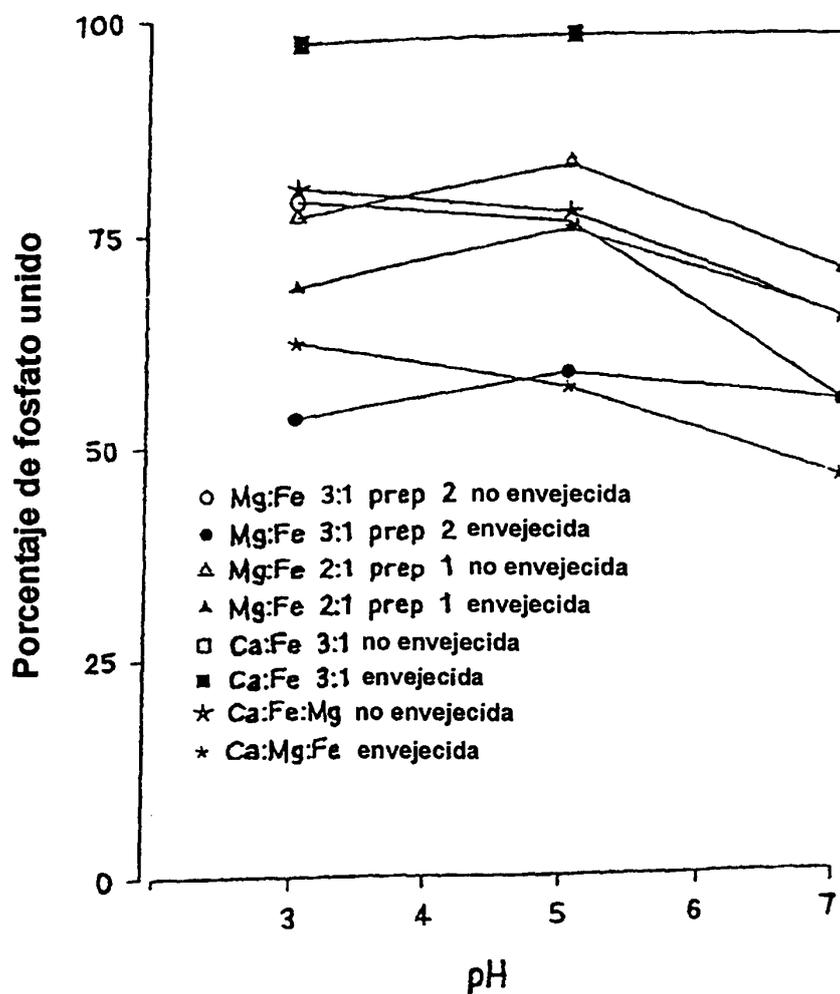


Figura 2:
Efecto del pH y del secado sobre el porcentaje de unión a fosfato de los compuestos metálicos mixtos

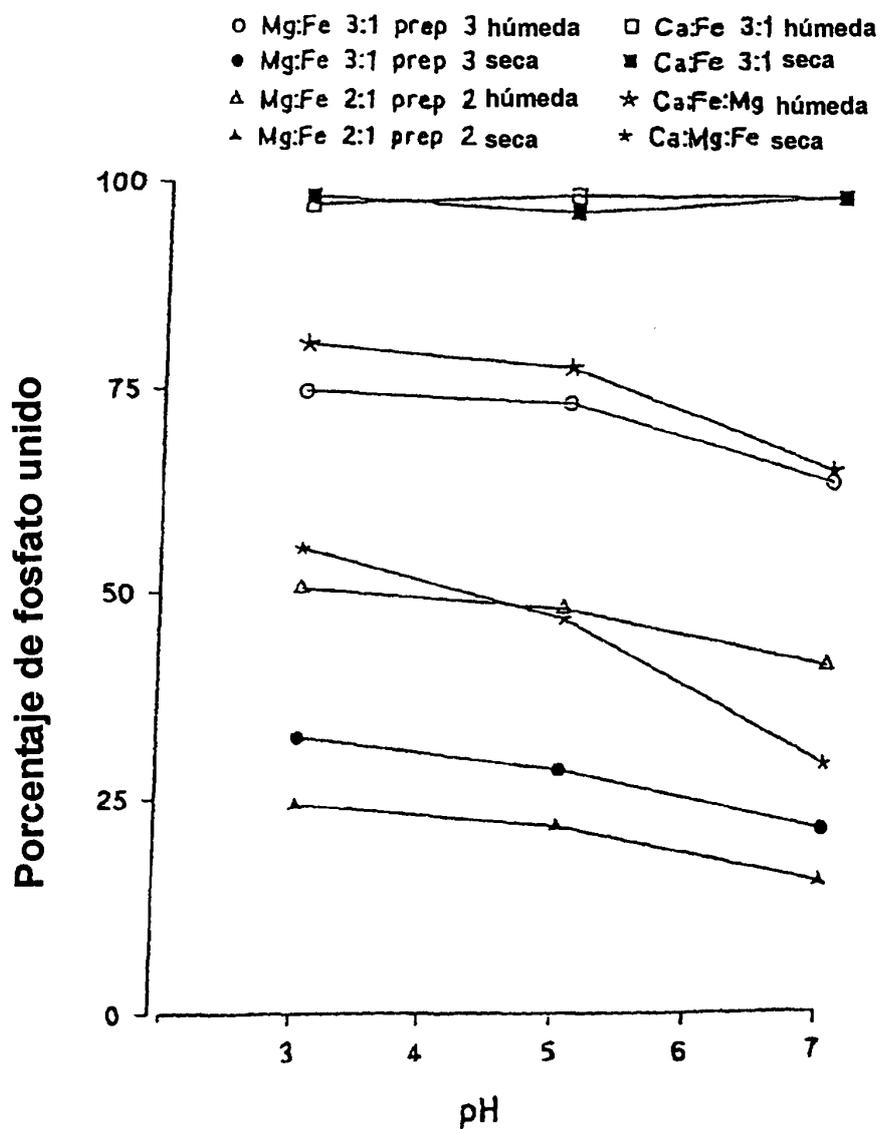


Figura 3:

Efecto del aumento del peso del compuesto sobre el porcentaje de fosfato unido, a pH 3

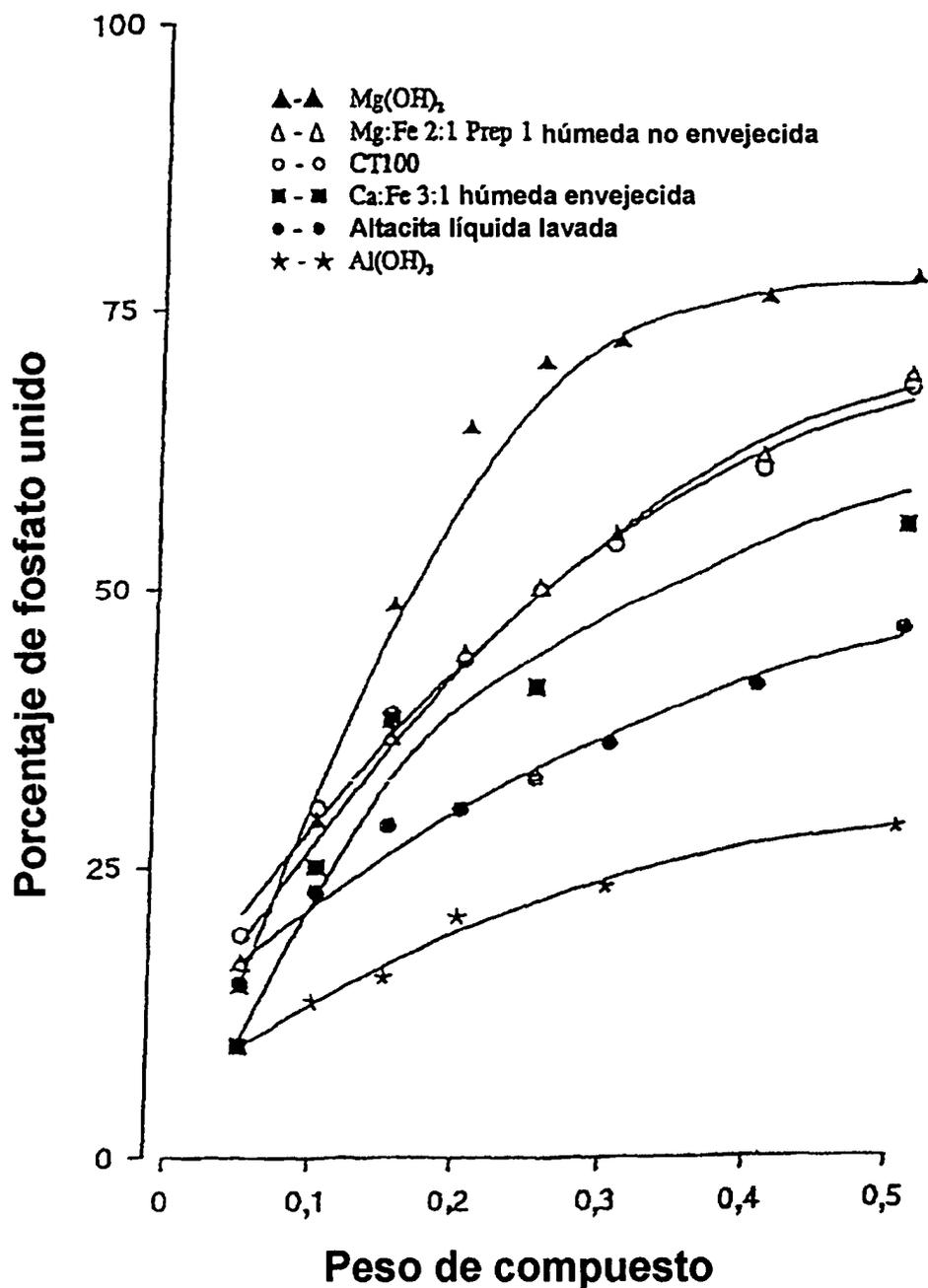


Figura 4:

Transcurso de tiempo de la unión a fosfato en alimentos

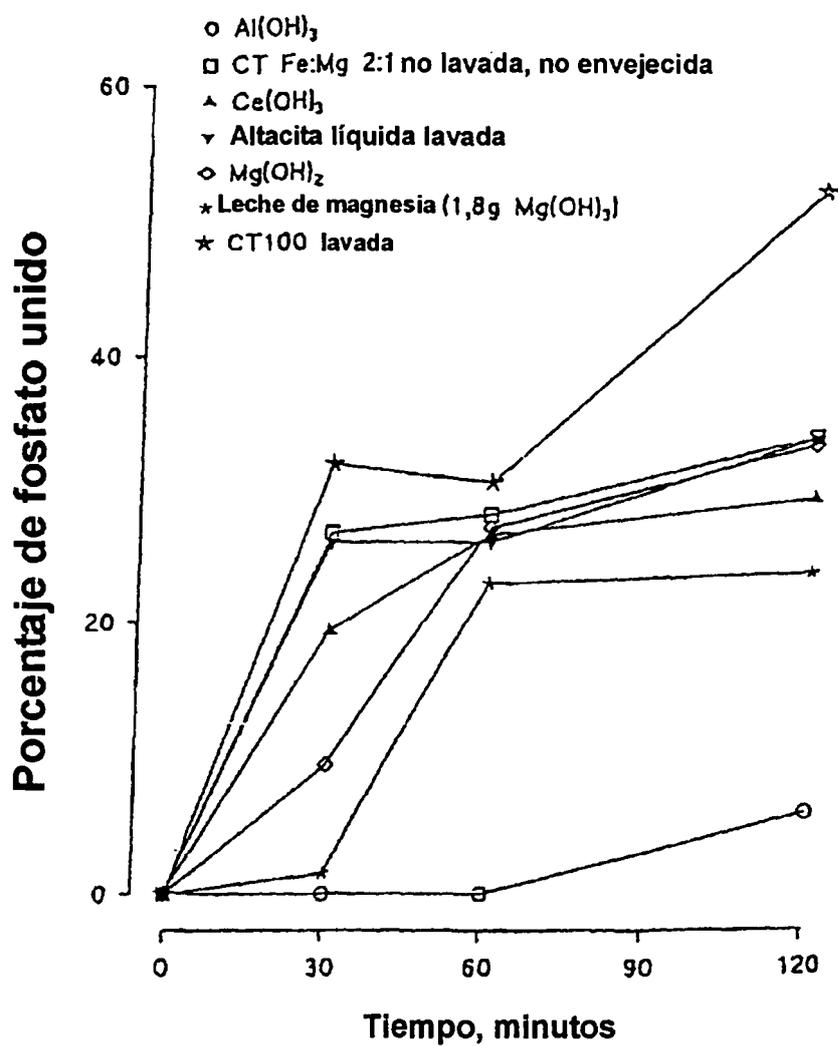
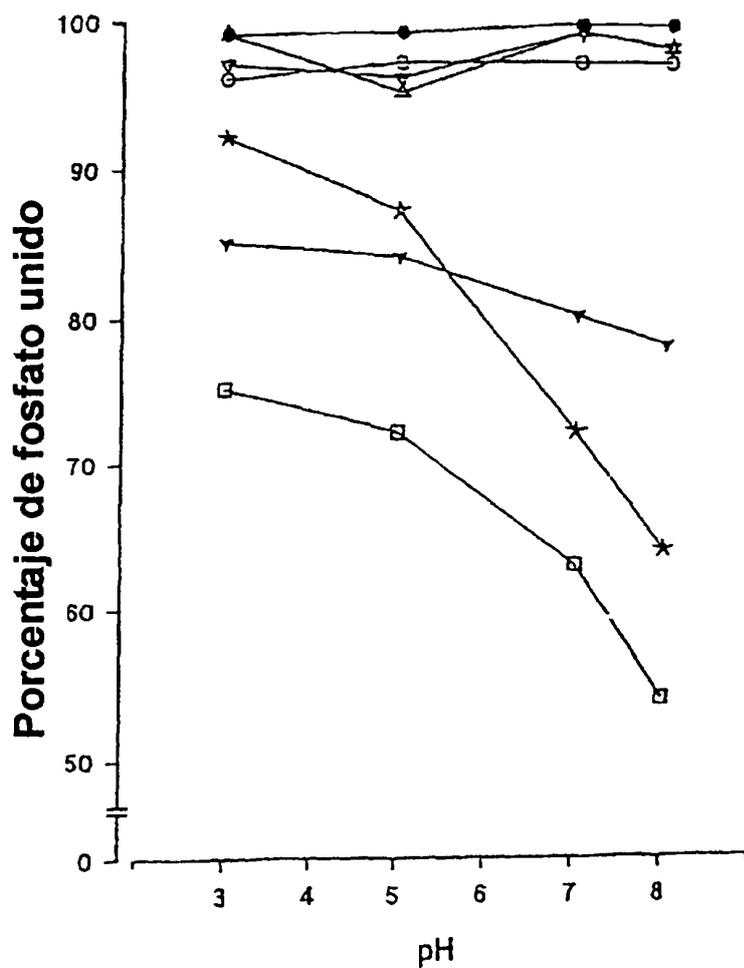


Figura 5:

Unión a fosfato mediante las preparaciones de calcio/hierro férrico a lo largo del intervalo de pH de 3-8



- Ca:Fe Relación 1:1
- ▲-▲ Ca:Fe Relación 2:1
- Ca:Fe prep. 1 relación 3:1
- Ca:Fe prep. 2 relación 3:1
- ⋈-⋈ Ca:Fe Relación 5:1
- φ-φ Ca:Fe Relación 3:1 (a partir de sales de cloruro)
- ▼-▼ Ca:Fe Relación 3:1 (con ppt previas de metales)

Figura 6:

Unión a fosfato mediante las preparaciones de magnesio/hierro férrico y de calcio/magnesio/hierro férrico a lo largo del intervalo de pH de 3-8

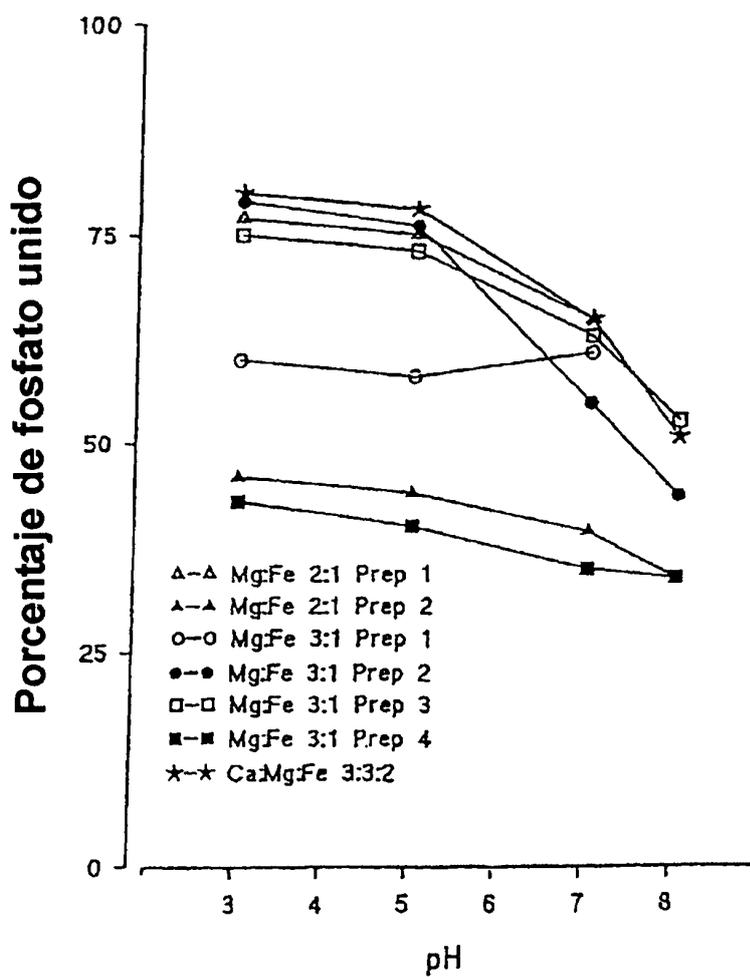


Figura 7:

Unión a fosfato mediante hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y carbonato de calcio a lo largo del intervalo de pH de 3-8

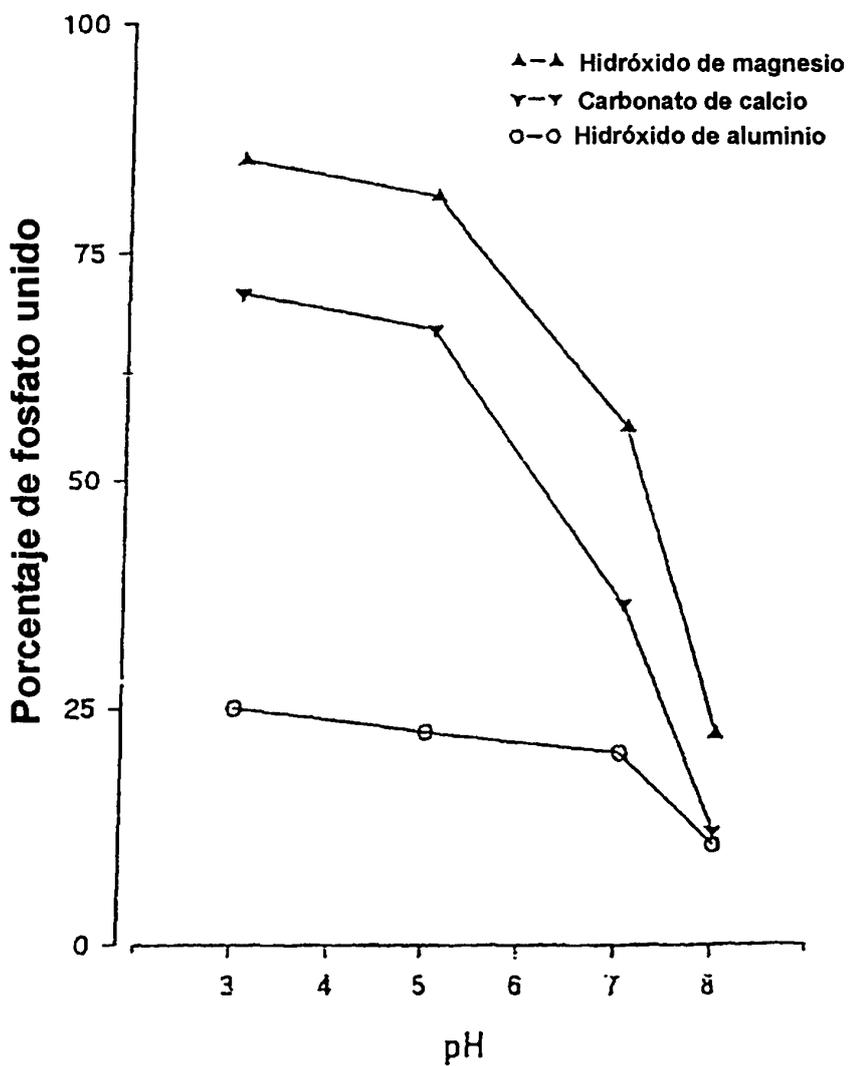


Figura 8:

Excreción individual y media (± 1 SEM) de fosfato urinario para ratas de control y para aquellas tratadas con compuestos que se unen a fosfatos.

Se representaron gráficamente los valores individuales de la excreción de fosfato urinario ($\mu\text{moles}/24$ horas) para los controles (Δ) y para animales tratados con $\text{Al}(\text{OH})_3$ (\blacksquare), CaCO_3 (\square), CTFeCa (\bullet), $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (\circ), CT100 (\blacklozenge) y CTFeMg (\circ). Las medias (\pm SEM) para cada grupo se representaron mediante puntos con barras de errores. * $p < 0,05$ comparado con grupos de animales tratados con $\text{Al}(\text{OH})_3$.

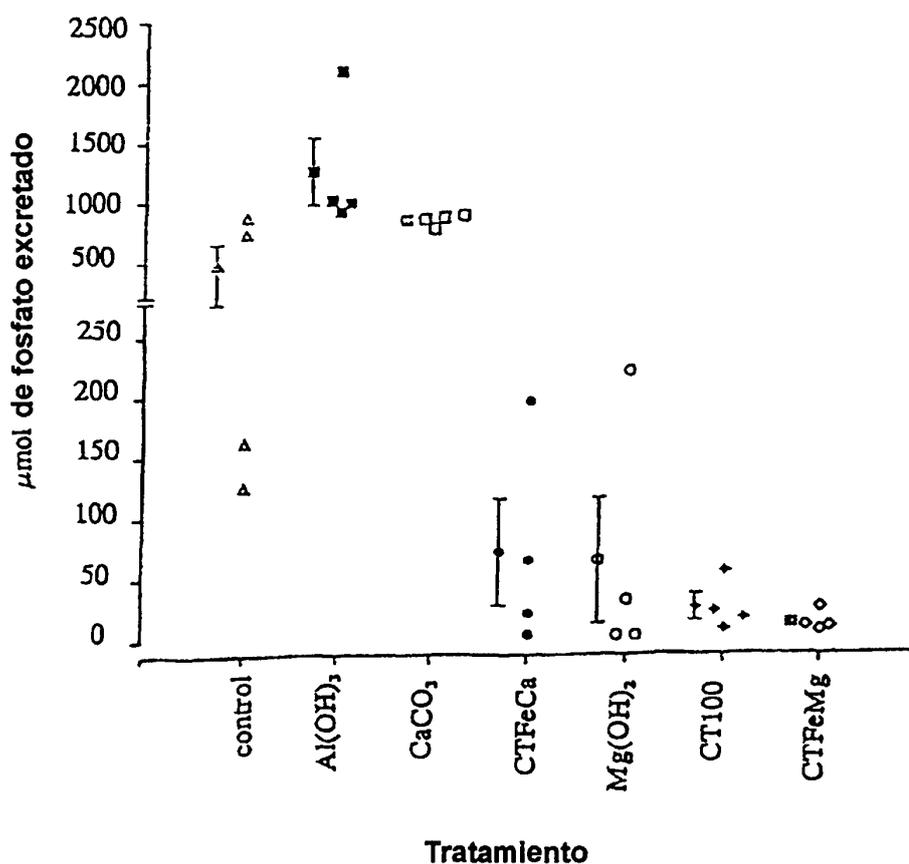


Figura 9:

Fosfato fecal soluble (g^{-1} de peso seco) medio (± 1 SEM) como un porcentaje del fosfato fecal (soluble e insoluble) (g^{-1} de peso seco) total para ratas de control y para aquellas tratadas con compuestos que se unen a fosfatos.

* $p < 0,05$ comparado con animales del control y animales tratados con CaCO_3

$\Delta p < 0,05$ comparado con animales tratados con CaCO_3 .

