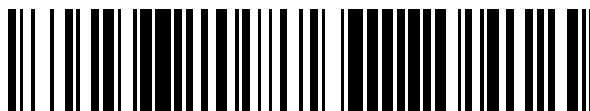


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 503 717**

51 Int. Cl.:

C07F 15/02 (2006.01)

A01N 37/00 (2006.01)

A61K 31/295 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

C07C 59/265 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2004 E 04712312 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1601680**

54 Título: **Métodos de preparación de compuestos férricos orgánicos**

30 Prioridad:

19.02.2003 US 447690 P

15.04.2003 US 462684 P

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

07.10.2014

73 Titular/es:

**PANION & BF BIOTECH INC. (100.0%)
16F, No. 3, Yuanqu Street, Nangang District
Taipei, TW**

72 Inventor/es:

**KWOK, DAVID W. K. y
STOYNOV, NIKOLAY MINTCHEV**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 503 717 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

Métodos de preparación de compuestos férricos orgánicos

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un método de preparación de citrato férrico.

10 **Antecedentes de la invención**1) Usos de los compuestos de hierro

Los compuestos que contienen hierro férrico son útiles en el tratamiento de una serie de trastornos que incluyen, pero no están limitados a, hiperfosfatemia y acidosis metabólica. Los estudios e invenciones anteriores han informado del uso de compuestos férricos para la unión con fosfatos de la dieta, y dichos compuestos férricos son potencialmente útiles para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal (patente de Estados Unidos N° 5.753.706; patente de China 1.315.174, 2001; Yang W. C., y col., Nephrol. Dial. Transplant 17: 265: 270 (2002)). Se pueden retirar cantidades elevadas de fosfato en sangre administrando compuestos tales como el citrato férrico. Una vez en solución, el hierro férrico se une a fosfato, y los compuestos de fosfato férrico precipitan en el tracto gastrointestinal, eliminando eficazmente del cuerpo el fosfato de la dieta. También se cree que el citrato absorbido procedente de citrato férrico se convierte en bicarbonato que corrige la acidosis metabólica, una dolencia habitual en pacientes con insuficiencia renal.

La patente de Estados Unidos N° 5.753.706 desvela el uso de compuestos férricos que incluyen citrato férrico y acetato férrico en forma cristalina, en una forma de dosificación oral eficaz de 1 g, para su unión a un fosfato soluble de la dieta, provocando la precipitación del fosfato en forma de fosfatos férricos o ferrosos en el tracto gastrointestinal y evitando así la absorción oral de los fosfatos solubles procedentes de la dieta. Puesto que la unión de iones férricos a fosfato soluble en el tracto gastrointestinal requeriría de la disolución del citrato férrico administrado por vía oral, y ya que la velocidad de disolución del citrato férrico cristalino es baja (por encima de 10-12 horas a 37 °C), es necesaria la administración oral de una dosis sustancialmente grande de 1 g de citrato férrico. Una solicitud de patente china relacionada (CN 1.315.174) también desvela un uso similar del citrato férrico y de compuestos relacionados en una forma de dosificación en solución oral para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal.

2) Solución química de compuestos de Fe (III)

El Fe (III) es un ácido de Lewis y químicamente es menos soluble en el estómago a un pH normalmente por debajo de 5 que al pH intestinal, normalmente por encima de 7. Se cree que el estómago es un sitio de acción importante para la disolución de los compuestos de Fe (III). También se cree que el estómago es un sitio de acción importante del Fe (III) para mediar en su acción de unión a los fosfatos de la dieta, impidiendo que el fosfato llegue al intestino y reduciendo de esta forma la absorción de fosfatos en el intestino.

El documento de Estados Unidos 3.591.616 se refiere a un proceso de preparación de un complejo de citrato férrico que comprende a) la disolución de cloruro férrico hexahidrato, b) la adición de NaHCO₃, c) el aislamiento del hidróxido férrico precipitado, d) su suspensión en agua y la adición de glicerina y ácido cítrico, e) el calentamiento a 80 °C en presencia de NaHCO₃, f) el aislamiento del complejo por precipitación con isopropanol.

El documento de BELLONI E: "The organic salts of iron. II. Ferric citrates and ferric ammonium citrates" (N° de acceso a la base de datos CAPLUS 1921:4692) se refiere a un proceso en el que Fe(OH)₃ recién preparado se diluye en una solución acuosa de ácido cítrico a 50 °C, parte del disolvente se evapora a 50 °C (etapa de secado sobre H₂SO₄ concentrado), y la precipitación usando alcohol en exceso (etanol), seguido de secado a 50 °C y recristalización.

Sumario de la invención

De acuerdo con estos y otros objetos de la invención, se presenta un breve sumario de la presente invención. En el siguiente sumario se pueden haber introducido ciertas simplificaciones y omisiones, que están destinadas a resaltar e introducir algunos aspectos de la presente invención, pero no a limitar su alcance. En secciones posteriores se presentarán descripciones detalladas de una realización ilustrativa preferida adecuada para permitir a los expertos en la materia la preparación y uso de los conceptos de la invención.

Esta divulgación se refiere a nuevas formas de compuestos férricos orgánicos, a métodos de preparación de estos compuestos, y a usos de estos compuestos en el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo pero no limitado a, hiperfosfatemia y acidosis metabólica.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es un método de síntesis de citrato férrico, que comprende:

- a) la obtención de cloruro férrico hexahidrato;
- b) la adición de hidróxido sódico a cloruro férrico hexahidrato a una velocidad inferior a 20 ml/min y a una temperatura inferior a 40 °C para producir una suspensión polioxférrica uniforme;
- c) el aislamiento de un precipitado a partir de la suspensión;
- d) la adición de ácido cítrico cristalino al precipitado;
- e) la formación de una solución férrica de ácido cítrico calentando el ácido cítrico y el precipitado; y
- f) la precipitación del citrato férrico a partir de la solución férrica de ácido cítrico mediante la adición de un disolvente orgánico a la solución, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo constituido por etanol, metanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona, y tetrahidrofurano.

Preferentemente, el precipitado con ácido cítrico se calienta a 80 °C-90 °C.

Más preferentemente, la etapa f) comprende el enfriamiento a 10 °C-30 °C antes de añadir el disolvente orgánico. Aún más preferentemente se añade hidróxido sódico a la solución de cloruro férrico a una velocidad de 10 ml/min-20 ml/min. Las nuevas formas resultantes de los compuestos férricos orgánicos tienen una mayor velocidad de disolución.

En una realización, la nueva forma de compuesto férrico orgánico comprende una nueva forma de citrato férrico. La nueva forma de citrato férrico se sintetiza añadiendo hidróxido sódico a una velocidad y una temperatura específicas al cloruro férrico hexahidrato para formar una suspensión coloidal uniforme de hidróxido férrico. El ácido cítrico sólido cristalino se añade a la suspensión coloidal y se calienta a un intervalo de temperaturas específico para formar citrato férrico en solución. La nueva forma de citrato férrico se extrae de la solución por precipitación usando un disolvente orgánico.

La nueva forma de citrato férrico tiene la fórmula $C_6H_5O_7Fe$ y tiene nuevas propiedades físicas determinadas por las velocidades de disolución. El compuesto puede tener un intervalo de velocidades de disolución intrínseca, determinadas por el ensayo de disolución intrínseca en agua del USP, de entre 1,9 y 4,0 mg/cm²/min. La nueva forma de citrato férrico es más soluble en agua en un intervalo de pH más amplio que las formas de citrato férrico disponibles en el mercado. La nueva forma de citrato férrico puede tener una gran superficie específica activa en comparación con las formas de compuestos o complejos férricos orgánicos disponibles en el mercado.

Debido a que es más soluble, la nueva forma de compuestos férricos orgánicos, que incluyen nuevas formas de citrato férrico, se pueden usar para proporcionar más eficazmente compuestos férricos orgánicos mediante la vía de administración oral a pacientes que padecen enfermedades que son sensibles al tratamiento con compuestos férricos orgánicos, que incluyen pero no están limitadas a, hiperfosfatemia y acidosis metabólica.

Esta divulgación se refiere al uso de la nueva forma de compuestos férricos orgánicos, que incluyen nuevas formas de citrato férrico para tratar a pacientes que padecen trastornos sensibles al tratamiento con un compuesto férrico orgánico.

Esta divulgación también se refiere a métodos de tratamiento de pacientes que padecen trastornos sensibles al tratamiento con un compuesto férrico orgánico mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto férrico orgánico a los pacientes.

Descripción detallada de las figuras

En los dibujos que ilustran realizaciones específicas de la invención, pero que no se deben interpretar de ninguna forma como una restricción del espíritu o alcance de la invención:

La Figura 1 es un diagrama esquemático que representa el método de preparación de nuevas formas de compuestos férricos orgánicos de acuerdo con la invención.

La Figura 2 es una gráfica del perfil de disolución de la nueva forma de citrato férrico de la invención en comparación con un compuesto disponible en el mercado.

La Figura 3 es una gráfica isotérmica de volumen adsorbido frente a la presión relativa, que demuestra la superficie específica activa de BET de la nueva forma de citrato férrico. Producida por Coulter SA 3100 (Nº de serie z11017; Versión del *software* 2.13; Tiempo transcurrido: 29 min; Tiempo de desgasificación: 60 min; Temperatura de desgasificación: 40 °C).

La Figura 4 es un espectro de difracción de rayos X de la nueva forma de citrato férrico. Intervalo: 4,00 a 40,00 (grados); velocidad de barrido: 0,02 grados/min.

La Figura 5 es un análisis termogravimétrico de la nueva forma de citrato férrico. Método: calentamiento de 10 °C/min, N₂ a 40 cm³/min; Tamaño: 10,5480 mg.

Descripción detallada de la invención

5 A lo largo de la descripción siguiente, se exponen detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión más profunda de la invención. No obstante, la invención se debe poner en práctica sin estas particularidades. En otros casos, no se muestran o se describen con detalle elementos muy conocidos para evitar oscurecer innecesariamente la invención. Por consiguiente, la memoria descriptiva y los dibujos se deben considerar en sentido ilustrativo, más que en sentido restrictivo.

10 Esta invención proporciona un método de síntesis de una forma de un compuesto férrico orgánico que comprende la obtención de una sal de hierro férrico; la adición de un hidróxido de un metal alcalino a la sal de hierro férrico a una velocidad y una temperatura eficaces para producir una suspensión polioxoférrica uniforme; el aislamiento de un precipitado a partir de la suspensión; la adición de un ácido orgánico al precipitado; la formación de una solución férrica de ácido orgánico mediante el calentamiento del ácido orgánico y el precipitado; y la precipitación de la forma del compuesto férrico orgánico a partir de la solución férrica de ácido orgánico mediante la adición de un disolvente orgánico a la solución.

15 En una realización, el hidróxido de un metal alcalino se añade a una velocidad inferior a 20 ml/min. En otra realización, el hidróxido de un metal alcalino se añade a una velocidad de entre 10 ml/min aproximadamente y 20 ml/min aproximadamente. En una realización preferida, se prefiere una velocidad nominal de 10 a 20 ml/min.

20 En una realización, el hidróxido de un metal alcalino se añade a la sal de hierro férrico a una temperatura inferior a 40 °C. En otra realización, el hidróxido de un metal alcalino se añade a la sal de hierro férrico a una temperatura entre 10 °C aproximadamente y 40 °C aproximadamente. En una realización preferida, se prefiere una temperatura nominal de 30 °C.

25 En una realización, el calentamiento del ácido orgánico y el precipitado comprende el calentamiento del ácido orgánico y el precipitado a una temperatura entre 75 °C aproximadamente y 95 °C aproximadamente. En una realización preferida, el intervalo está entre 80 °C aproximadamente y 90 °C aproximadamente. En otra realización preferida, se prefiere una temperatura nominal de 85 °C. En una realización, la precipitación de la forma del compuesto férrico orgánico a partir de la solución férrica de ácido orgánico mediante la adición de un disolvente orgánico a la solución comprende el enfriamiento de la solución férrica de ácido orgánico por debajo de 30 °C antes de la adición del disolvente orgánico. En una realización preferida, la solución férrica de ácido orgánico se enfría a una temperatura nominal de 20 °C. En una realización, el enfriamiento de la solución férrica de ácido orgánico comprende el enfriamiento de la solución férrica de ácido orgánico a una temperatura entre 10 °C aproximadamente y 30 °C aproximadamente. En una realización preferida, la solución férrica de ácido orgánico se enfría a una temperatura nominal de 20 °C.

30 En una realización, la sal de hierro férrico comprende cloruro férrico hexahidrato.

35 En una realización, el ácido orgánico incluye, pero no está limitado a, ácido succínico, ácido fumárico o ácido tartárico. En otra realización, el ácido orgánico comprende ácido cítrico.

40 En una realización, el hidróxido de un metal alcalino incluye, pero no está limitado a, hidróxido sódico o hidróxido potásico. En otra realización, el hidróxido de un metal alcalino comprende hidróxido sódico.

45 En una realización, el disolvente orgánico incluye, pero no está limitado a, etanol, metanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona o tetrahidrofurano.

50 Esta invención proporciona un método de síntesis de una forma de citrato férrico que comprende la obtención de cloruro férrico hexahidrato; la adición de hidróxido sódico a cloruro férrico hexahidrato a una velocidad y una temperatura eficaces para producir una suspensión polioxoférrica uniforme; el aislamiento de un precipitado a partir de la suspensión; la adición de ácido cítrico cristalino al precipitado; la formación de una solución férrica de ácido cítrico mediante el calentamiento del ácido cítrico y el precipitado; y la precipitación de la forma de citrato férrico a partir de la solución férrica de ácido cítrico mediante la adición de un disolvente orgánico a la solución.

55 En una realización, se añade hidróxido sódico a cloruro férrico hexahidrato a una velocidad inferior a 20 ml/min. En otra realización, se añade hidróxido sódico a cloruro férrico hexahidrato a una velocidad de entre 10 ml/min aproximadamente y 20 ml/min aproximadamente. En una realización preferida, se prefiere una velocidad nominal de 10 a 20 ml/min.

60 En una realización, se añade hidróxido sódico a cloruro férrico hexahidrato a una temperatura inferior a 40 °C. En otra realización, se añade hidróxido sódico a cloruro férrico hexahidrato a una temperatura entre 10 °C aproximadamente y 40 °C aproximadamente. En una realización preferida, se prefiere una temperatura nominal de 30 °C.

65

- 5 En una realización, la solución férrica de ácido cítrico se forma mediante el calentamiento del ácido cítrico y el precipitado a una temperatura entre 75 °C aproximadamente y 95 °C aproximadamente. En una realización preferida, el intervalo está entre 80 °C aproximadamente y 90 °C aproximadamente. En otra realización preferida, se prefiere una temperatura nominal de 85 °C.
- 10 En una realización, la precipitación de la forma de citrato férrico a partir de la solución férrica de ácido acético mediante la adición de un disolvente orgánico a la solución comprende el enfriamiento de la solución férrica de ácido cítrico por debajo de 30 °C antes de la adición del disolvente orgánico. En una realización preferida, la solución férrica de ácido orgánico se enfría a una temperatura nominal de 20 °C.
- 15 En una realización, el disolvente orgánico incluye, pero no está limitado a, etanol, metanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona o tetrahidrofurano.
- 20 Esta divulgación proporciona un uso de una forma de un compuesto férrico orgánico o un citrato férrico como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de una persona que padece un trastorno sensible a terapia con un compuesto férrico orgánico. En una realización, el trastorno incluye, pero no está limitado a, hiperfosfatemia o acidosis metabólica.
- 25 Esta divulgación proporciona un método de tratamiento de una persona que padece un trastorno sensible a terapia con un compuesto férrico orgánico que comprende la administración a la persona de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto férrico orgánico como se ha descrito anteriormente. En una realización, el compuesto férrico orgánico es citrato férrico. En otra realización, el trastorno incluye, pero no está limitado a, hiperfosfatemia o acidosis metabólica.
- 30 Esta divulgación proporciona una forma de compuesto férrico orgánico que tiene una velocidad de disolución mejorada. En una realización, dicho compuesto orgánico incluye, pero no está limitado a, ácido cítrico, ácido acético, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico y otros compuestos orgánicos relacionados. En otra realización, dicho compuesto férrico orgánico tiene una gran superficie específica activa en comparación con compuestos férricos orgánicos convencionales.
- 35 Esta divulgación proporciona una forma de citrato férrico que tiene la fórmula $C_6H_5O_7Fe$ y/o que tiene propiedades físicas determinadas por las velocidades de disolución. En una realización, la velocidad de disolución, como se determina por el ensayo de disolución intrínseca en agua del USP, está entre 1,9 y 4,0 mg/cm²/min.
- 40 Esta divulgación proporciona una forma de citrato férrico que tiene una superficie específica activa de BET que supera los 16 m²/g y una isoterma de la superficie específica activa de BET como se muestra en la Figura 3.
- Esta divulgación proporciona una forma de citrato férrico que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la Figura 4.
- 45 Esta divulgación proporciona una forma de citrato férrico que tiene tres temperaturas de transición determinadas por análisis gravimétrico (TGA) y que tiene un perfil TGA como se muestra en la Figura 5.
- 50 Esta divulgación de la invención proporciona una forma de citrato férrico, en la que la forma de citrato férrico tiene una gran superficie específica activa en comparación con complejos de compuestos férricos orgánicos convencionales. Esta divulgación proporciona un uso de una forma de un compuesto férrico orgánico o un citrato férrico para tratar a una persona que padece un trastorno sensible a terapia con compuestos férricos orgánicos. En una realización, el trastorno incluye, pero no está limitado a, hiperfosfatemia o acidosis metabólica.
- 55 Esta divulgación proporciona un método para tratar a una persona que padece un trastorno sensible a terapia con compuestos férricos orgánicos que comprende la administración a la persona de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de compuesto férrico orgánico o citrato férrico como se ha descrito anteriormente. En una realización, el trastorno incluye, pero no está limitado a, hiperfosfatemia o acidosis metabólica.
- 60 Esta divulgación proporciona una forma de compuesto férrico orgánico o citrato férrico como se ha descrito anteriormente, en la que dicha forma de compuesto férrico orgánico o citrato férrico es una forma que se puede administrar por vía oral y que incluye, pero no está limitada a, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un alcohol o un jarabe. En una realización, el compuesto férrico orgánico o citrato férrico está en una forma o en un vehículo aceptable adecuado para la administración por vía tópica, sublingual, parenteral o intestinal, o para su pulverización.
- 65

Esta divulgación proporciona una composición que comprende una forma de un compuesto férrico orgánico o citrato férrico como se ha descrito anteriormente y un vehículo adecuado.

5 Como se usa en este documento, el término vehículo adecuado incluye, pero no está limitado a, cualquier vehículo adecuado para la administración de composiciones farmacéuticas conocidas por los expertos en la materia. El tipo de vehículo variará dependiendo del modo de administración.

10 Con respecto a composiciones para la administración por vía parenteral (por ejemplo, inyecciones subcutáneas), el término vehículo adecuado incluye, pero no está limitado a, agua, solución salina, alcohol, una grasa, una cera o un tampón.

15 Con respecto a composiciones para la administración por vía oral, el término vehículo adecuado incluye, pero no está limitado a, cualquiera de los vehículos anteriores o se puede emplear un vehículo sólido, tal como manitol, lactosa, fécula, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, y carbonato de magnesio.

También se pueden emplear como vehículos microesferas biodegradables (por ejemplo, polilactato poliglicolato) para las composiciones farmacéuticas de esta invención.

20 Esta divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma de compuesto férrico orgánico o citrato férrico como se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende una formulación de liberación controlada.

25 Esta divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una forma de compuesto férrico orgánico o citrato férrico como se ha descrito anteriormente para tratar trastornos sensibles a terapia con compuestos férricos orgánicos. En una realización, el trastorno incluye, pero no está limitado a, hiperfosfatemia y acidosis metabólica.

30 Como se usa en este documento, los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, un líquido, un aerosol, una cápsula, un comprimido, una píldora, un polvo, un gel, una pomada, una crema, un gránulo, agua, tampón fosfato salino, solución de Ringer, solución de dextrosa, soluciones que contienen suero, solución de Hank, otras soluciones acuosas fisiológicamente equilibradas, aceites, ésteres, glicoles, polímeros biocompatibles, matrices poliméricas, cápsulas, microcápsulas, micropartículas, preparaciones en bolo, bombas osmóticas, dispositivos de difusión, liposomas, lipoesferas, células o membranas celulares.

35 *1. Método general de síntesis de nuevas formas de compuestos férricos orgánicos*

En referencia a la Figura 1, el esquema de síntesis 10 es un método general para la síntesis de nuevas formas de compuestos férricos orgánicos. Los materiales de partida, como se indica en la caja 20, comprenden sales solubles de hierro férrico. Las sales solubles de hierro férrico pueden comprender cloruro férrico hexahidrato ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), como se indica en la caja 21, o cualquier otra sal soluble de hierro férrico adecuada. A continuación, se añade un hidróxido de un metal alcalino (caja 30) a una velocidad y una temperatura específicas para la sal soluble de hierro férrico. La adición del hidróxido de un metal alcalino a una velocidad (preferentemente entre 10 ml/min aproximadamente y 20 ml/min aproximadamente) y un intervalo de temperaturas (preferentemente por debajo de 40 °C) específicos produce la formación de una suspensión coloidal polioxférrica uniforme. El hidróxido de un metal alcalino puede comprender hidróxido sódico, hidróxido potásico, o cualquier otro hidróxido de un metal alcalino adecuado como se indica en la caja 31. El precipitado de la suspensión coloidal se recoge y se aclara (caja 40) con agua destilada para retirar cualquier impureza soluble. Después del aclarado, el precipitado se vuelve suspender y, como se indica en la caja 50, se añade ácido orgánico cristalino al precipitado y se calienta a un intervalo de temperaturas particular (preferentemente entre 80 °C aproximadamente y 90 °C aproximadamente). El ácido orgánico puede comprender cualquier ácido orgánico adecuado. La caja 51 enumera algunos de los posibles ácidos orgánicos que se pueden usar, incluyendo pero no limitado a, ácido cítrico, ácido acético, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido fumárico, y ácido tartárico. La adición del ácido orgánico permite al ácido formar complejos con el precipitado en solución. En la caja 60, el compuesto férrico orgánico se extrae de la solución por precipitación con un disolvente orgánico para formar una nueva forma de compuesto férrico orgánico (caja 70). Se pueden usar diversos disolventes orgánicos, incluyendo pero no limitado a, los disolventes descritos en la caja 61, tales como etanol, metanol, butanol, acetona, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, o cualquier otro disolvente orgánico adecuado.

60 *2. Perfil de solubilidad de las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos*

Los inventores han comprobado que las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos producidas de acuerdo con los métodos descritos anteriormente son más solubles que los compuestos férricos orgánicos disponibles en el mercado, en un intervalo de niveles de pH más amplio. Se cree que este incremento en la solubilidad de los nuevos compuestos férricos orgánicos es el resultado de la superficie específica activa excepcional y significativamente grande de las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos.

3. Uso de las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos en el tratamiento de trastornos

Las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos son útiles en el tratamiento de hiperfosfatemia, acidosis metabólica, y cualquier otro trastorno sensible a terapia con compuestos férricos orgánicos. Debido a que las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos son más solubles que los compuestos férricos orgánicos disponibles en el mercado, se pueden usar menores cantidades de los compuestos férricos orgánicos para tratar eficazmente a pacientes que padecen dichos trastornos.

La mejora en la solubilidad acuosa es particularmente importante para el uso de las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos en el tratamiento de trastornos sensibles a terapia con compuestos férricos orgánicos. Debido a que las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos son más solubles, serán más eficaces cuando se administren por vía oral, y por tanto se pueden tomar en dosis inferiores. Las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos son más solubles en un intervalo de pH más amplio que los compuestos férricos orgánicos disponibles en el mercado, y por tanto las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos pueden ser más eficaces al ser solubles en el intestino delgado. En consecuencia, los pacientes pueden tomar dosis de medicación más bajas con una menor incidencia de efectos secundarios.

En una realización de la divulgación, la nueva forma de citrato férrico tiene una velocidad de solubilidad acuosa en condiciones fisiológicas significativamente superior respecto a las formas de citrato férrico disponibles en el mercado, y por tanto se cree que la nueva forma proporciona una mejora significativa en el uso efectivo de citrato férrico por vía oral a una dosificación reducida. Al reducir la dosis efectiva de citrato férrico por vía oral, se cree que la nueva forma de citrato férrico proporcionará una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales ulcerosos asociados a los compuestos de citrato férrico disponibles en el mercado. Además, se cree que la velocidad de disolución incrementada de la nueva forma de citrato férrico proporcionará un comienzo más rápido de la acción de unión al fosfato de la dieta.

Las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos se pueden administrar de diferentes maneras, incluyendo formas administrables por vía oral, que pueden comprender las nuevas formas de compuestos férricos orgánicos solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La forma administrable por vía oral se puede seleccionar del grupo que consiste en un comprimido, un polvo, una suspensión, una emulsión, una cápsula, un gránulo, un trocisco, una píldora, un líquido, un alcohol, y un jarabe. La composición se puede administrar a seres humanos u otros animales que padezcan enfermedades sensibles a terapia con compuestos férricos orgánicos.

Ejemplos

En los ejemplos se pretende ilustrar realizaciones de la invención, pero no se pretende limitar el alcance de la invención.

1) Método de preparación de una nueva forma de citrato férrico

En una realización de la invención, los materiales de partida para la preparación de una nueva forma de citrato férrico comprende una solución 1,85 M de cloruro férrico hexahidrato ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). A la solución de cloruro férrico hexahidrato se le añade el volumen de hidróxido sódico 5 M necesario para producir una relación 1:3 de hierro férrico a ion hidróxido a una velocidad inferior a 20 ml por minuto, preferentemente entre 10 ml por minuto aproximadamente y 20 ml por minuto aproximadamente. La temperatura de la mezcla se mantiene por debajo de 40 °C, preferentemente entre 10 °C aproximadamente y 40 °C aproximadamente, mientras se añade hidróxido sódico para formar una suspensión de óxido de polihierro coloidal de hidróxido férrico. Se mide el pH de la suspensión mientras se añade el hidróxido sódico. Una vez que el pH está por encima de 7,0, la suspensión se enfría hasta que está por debajo de 30 °C, preferentemente entre 10 °C aproximadamente y 30 °C aproximadamente. A continuación la suspensión se filtra a través de un filtro de un poro de 1 mm para separar los agregados y retirar las partículas grandes del precipitado de hidróxido férrico. La suspensión filtrada de hidróxido férrico a continuación se centrifuga. El sobrenadante se descarta, y el hidróxido férrico precipitado se vuelve a centrifugar para retirar todo el sobrenadante restante. El precipitado de hidróxido férrico a continuación se resuspende con agua destilada. Las etapas de centrifugación-resuspensión se repiten dos veces más para lavar el precipitado de hidróxido férrico y retirar las impurezas solubles en agua. A continuación el precipitado de hidróxido férrico resultante se homogeniza.

Al precipitado se le añade una cantidad de ácido cítrico necesaria para producir una relación 1:1 de hierro férrico a citrato. La mezcla se calienta entre 80 °C aproximadamente y 90 °C aproximadamente en un baño de aceite hasta que el color de la mezcla vira de naranja pardo a marrón negruzco claro, o hasta que todo el precipitado de hidróxido férrico se disuelve. La reacción se enfría hasta que está por debajo de 30 °C, preferentemente entre 10 °C aproximadamente y 30 °C aproximadamente, y se mide el pH para determinar que esté dentro de 0,8 y 1,5. La reacción se centrifuga y se recoge el sobrenadante.

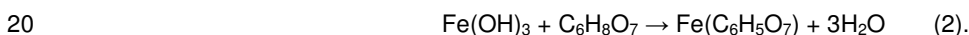
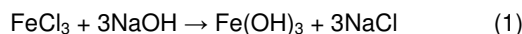
La nueva forma de citrato férrico se precipita en el sobrenadante añadiendo 5 volúmenes de disolvente orgánico. Se pueden usar varios disolventes orgánicos, incluyendo etanol, metanol, butanol, acetona, alcohol isopropílico, o

5 tetrahidrofurano. La Tabla 1 a continuación enumera las cantidades relativas de citrato férrico formado en solución usando diversos disolventes. Una vez añadido el disolvente, la mezcla se agita hasta que se forma un precipitado beige claro. La suspensión se centrifuga y el sobrenadante se descarta. El precipitado se lava y se centrifuga con el disolvente dos veces más. A continuación el precipitado se seca en un horno al vacío durante 8 a 16 horas a temperatura ambiente o mediante cualquier otro proceso industrial adecuado tal como secado en lecho fluidizado. El precipitado seco se muele con un mortero y una mano y se seca durante otras 8 a 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado fino se vuelve a triturar muy fino mediante molienda y se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla del calibre 45 (35 µm). La nueva forma de citrato férrico en polvo se vuelve a secar en un horno al vacío o en un lecho fluidizado y se seca a temperatura ambiente hasta que una hora de secado da lugar a una pérdida en peso inferior al 0,25 %.

Tabla 1. Comparación del porcentaje relativo de la nueva forma de citrato férrico formado por diferentes disolventes orgánicos

Disolvente	% relativo de la nueva forma de citrato férrico formado en solución
citrato férrico	100
alcohol isopropílico	89,7
tetrahidrofurano	90,6
butanol	99,8
metanol	101,2
acetona	99,8
etanol	95,8

15 Las siguientes ecuaciones químicas representan las reacciones químicas descritas en la realización específica del método de preparación de la nueva forma de citrato férrico:



2) *Propiedades físicas de la nueva forma de citrato férrico*

25 Se evaluó la pureza química de la nueva forma de citrato férrico mediante el método de inyección de una corriente en cromatografía líquida con iones negativos/espectrometría de masas (LC/MS) que proporciona una medida de toda la masa de los iones presentes en solución. Específicamente, se observaron iones con una masa a m/z de 243,6 para la nueva forma de citrato férrico y a m/z de 190,6 para el ácido cítrico, entre otros iones relacionados y no relacionados en solución. El uso de análisis LC/MS también permite la observación de una serie de sustancias relacionadas y no relacionadas con el citrato férrico y permitió la determinación de la pureza relativa de la nueva forma de citrato férrico entre las pequeñas impurezas. Dicha información es vital para la aplicación de la nueva forma de citrato férrico como material de calidad farmacéutica. La pureza química representativa de la nueva forma de citrato férrico procedente de tres lotes de procesamiento está representada en la Tabla 2.

Tabla 2. Pureza química representativa de la nueva forma de citrato férrico

Componentes de la nueva forma de citrato férrico	Porcentaje en p/p de base anhidra		
Pureza de citrato férrico en estado sólido	99,4 %	99,6 %	99,5 %
Análisis del contenido de pureza de citrato férrico y aducto acuoso de citrato férrico en solución	73,1 %	78,3 %	76,2 %
Análisis del contenido de ácido cítrico en solución	10,3 %	10,0 %	8,0 %
Análisis del contenido de sustancias relacionadas con el citrato férrico en solución	26,3 %	21,3 %	23,3 %
Análisis del contenido de sustancias no relacionadas con el citrato férrico en solución	0,6 %	0,4 %	0,5 %

35 Las velocidades de disolución intrínseca de citrato férrico disponible en el mercado se compararon con la nueva forma de citrato férrico. La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de sustancias puras en condiciones de superficie específica constante. La velocidad de disolución y la biodisponibilidad de una sustancia farmacológica se ve afectada por sus propiedades de estado sólido: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de partícula y superficie específica de la partícula. La velocidad de disolución intrínseca medida depende de estas propiedades de estado sólido y normalmente se determina exponiendo una superficie específica constante de un material a un medio de disolución adecuado al tiempo que se mantiene una temperatura, una velocidad de filtración y un pH constantes. Las velocidades de disolución intrínseca

están representadas en la Tabla 3.

Tabla 3. Velocidades de disolución intrínseca de citrato férrico a 37 °C en soluciones de pH 8

Muestra	Velocidad de adición de acetona (ml/min)	Velocidades de disolución intrínseca (mg/cm ² /min)	Velocidades medias de disolución intrínseca (mg/cm ² /min)
RFS-12 (sigma/disponible en el mercado)	10,0	0,83	0,83
STM-134 (material de referencia)	10,0	1,88	3,08
PAN031203A (lote experimental 1)	10,0	3,82	
PAN031203B (lote experimental 2)	10,0	4,00	
PAN031203C (lote experimental 3)	9,5	2,68	
PAN031203D (lote experimental 4)	40	2,95	
PAN031203E (lote experimental 5)	4,4	3,13	

- 5 La Figura 2 es una gráfica que compara el perfil de disolución de la nueva forma de citrato férrico con el perfil de disolución de compuestos de citrato férrico disponibles en el mercado.

10 Las velocidades de disolución intrínseca de la nueva forma de citrato férrico producida por el método de la invención son, de media, aproximadamente 3,8 veces superiores a las determinadas para un material de citrato férrico disponible en el mercado. Este incremento en la velocidad de disolución de la nueva forma de citrato férrico se cree que es el resultado de la superficie específica activa significativamente grande de la nueva forma de citrato férrico en comparación con materiales disponibles en el mercado.

15 En la Figura 3 se muestra una isoterma de la superficie específica activa de BET de la nueva forma de citrato férrico. El análisis de la superficie específica activa se basa en la teoría de BET que describe el fenómeno de la interacción de la masa y la energía y los cambios de fase durante la adsorción de gases sobre superficies sólidas y en espacios de poro. En la medición de la superficie específica activa de BET, se determina el volumen de una monocapa de gas que permite la determinación de la superficie específica de la muestra usando el área ocupada por una sola capa de moléculas gaseosas adsorbidas. La Tabla 4 es una comparación de la superficie específica activa de la nueva forma de citrato férrico en comparación con la superficie específica activa de compuestos de citrato férrico disponibles en el mercado.

Tabla 4. Áreas superficiales activas de BET de diversas formas de citrato férrico

Muestra	Velocidades medias de disolución (mg/cm ² /min)	Área de superficie activa de BET
RFS-12-1 (sigma/disponible en el mercado)	0,76	0,61
RFS-12-2 (sigma/disponible en el mercado)		
STM-134-1 (material de referencia 1)	2,47	16,17
STM-134-2 (material de referencia 2)		
STM-132-1 (lote 1 de 500 g a escala de laboratorio)	2,61	19,85
STM-182-2 (lote 2 de 500 g a escala de laboratorio)		

- 25 El espectro de difracción de rayos X de la nueva forma de citrato férrico se presenta en la Figura 4, que muestra características de difracción de materiales cristalinos. El análisis termogravimétrico de la nueva forma de citrato férrico se presenta en la Figura 5, que muestra las características isotermas de absorción de calor del nuevo material.

30

REIVINDICACIONES

1. Un método de síntesis de citrato férrico, que comprende:
 - 5 a) obtener cloruro férrico hexahidrato;
 - b) añadir hidróxido sódico a cloruro férrico hexahidrato a una velocidad inferior a 20 ml/min y a una temperatura inferior a 40 °C para producir una suspensión polioxoférrica uniforme;
 - c) aislar un precipitado a partir de la suspensión;
 - d) añadir ácido cítrico cristalino al precipitado;
 - 10 e) formar una solución férrica de ácido cítrico calentando el ácido cítrico y el precipitado; y
 - f) precipitar el citrato férrico en la solución férrica de ácido cítrico mediante la adición de un disolvente orgánico a la solución, en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo constituido por etanol, metanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona y tetrahidrofurano.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que el precipitado con ácido cítrico se calienta a 80 °C-90 °C.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa f) comprende el enfriamiento a 10 °C-30 °C antes de la adición del disolvente orgánico.
- 20 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el hidróxido sódico se añade a la solución de cloruro férrico a una velocidad de 10 ml/min-20 ml/min.

Figura 1

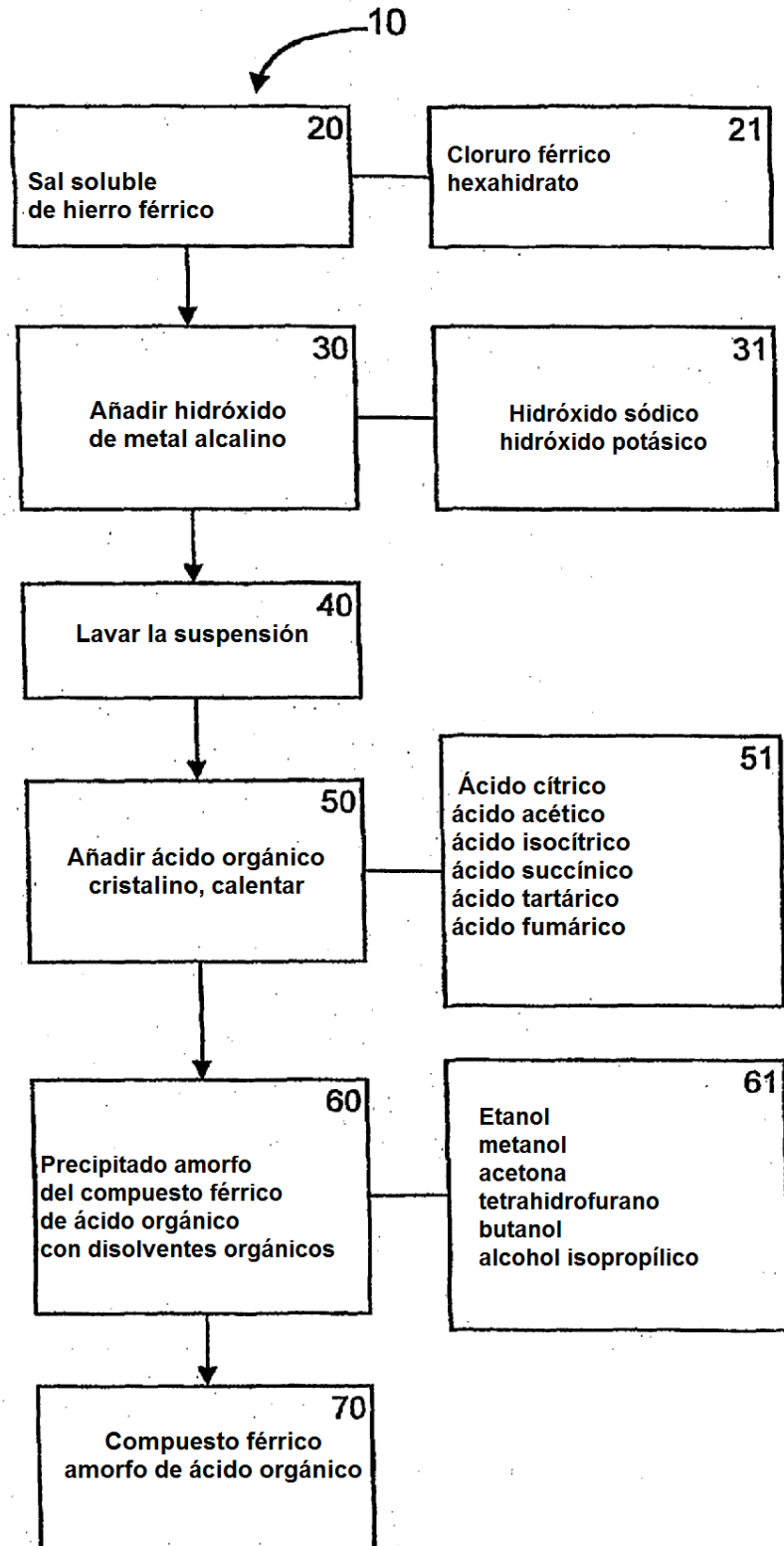


Figura 2

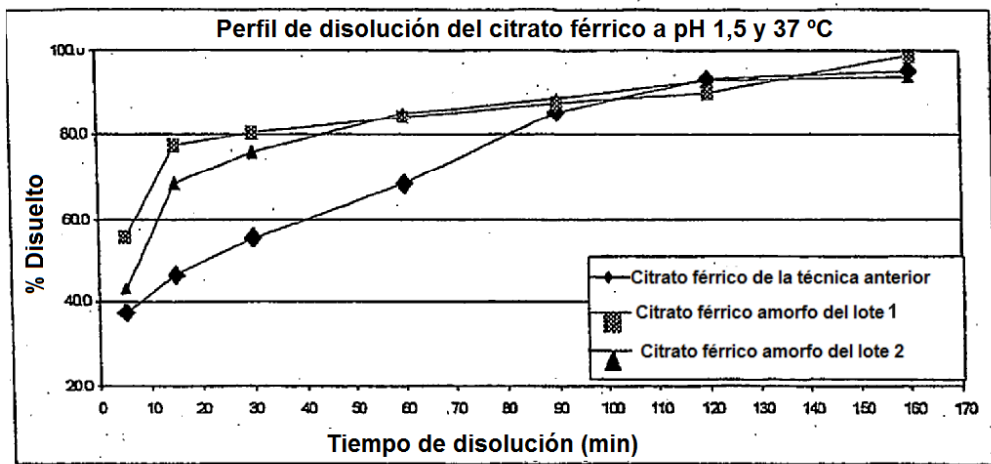


Figura 3

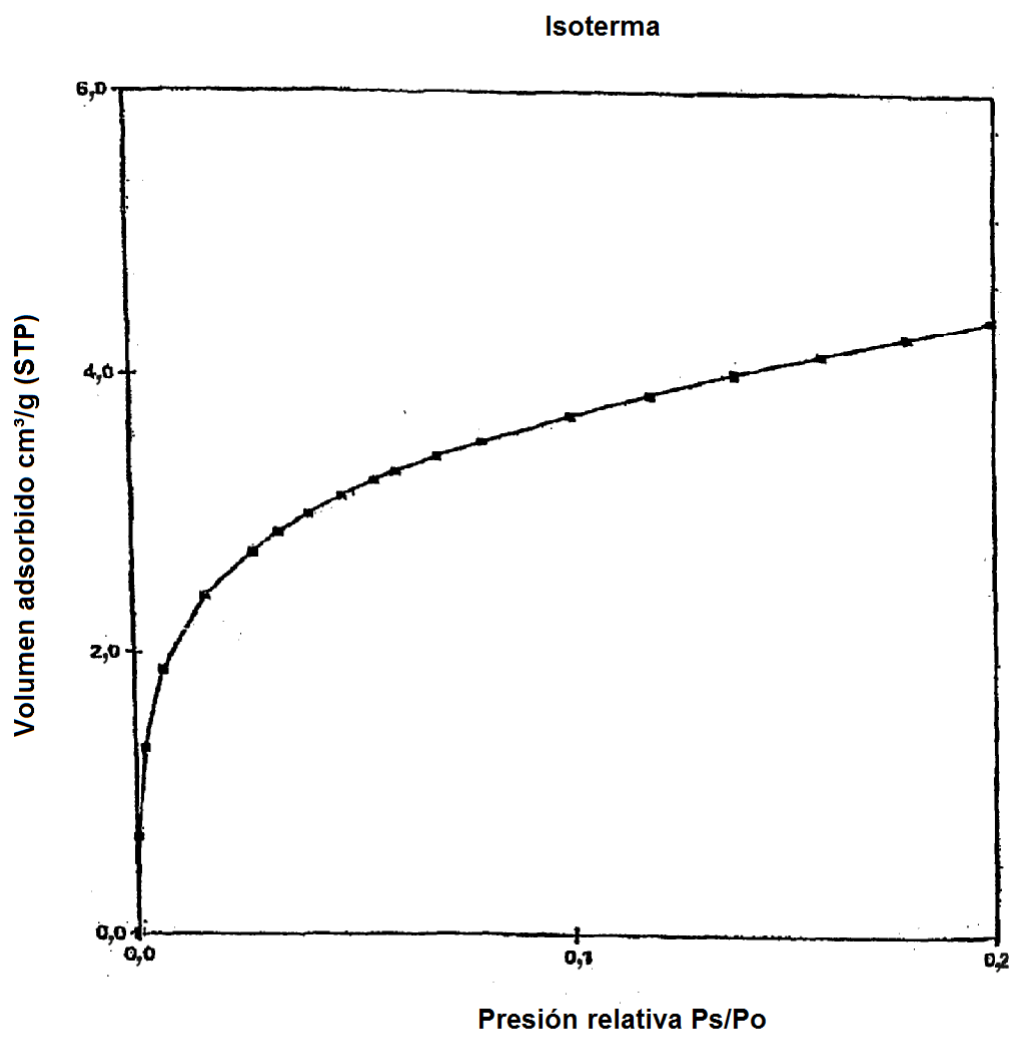


Figura 4

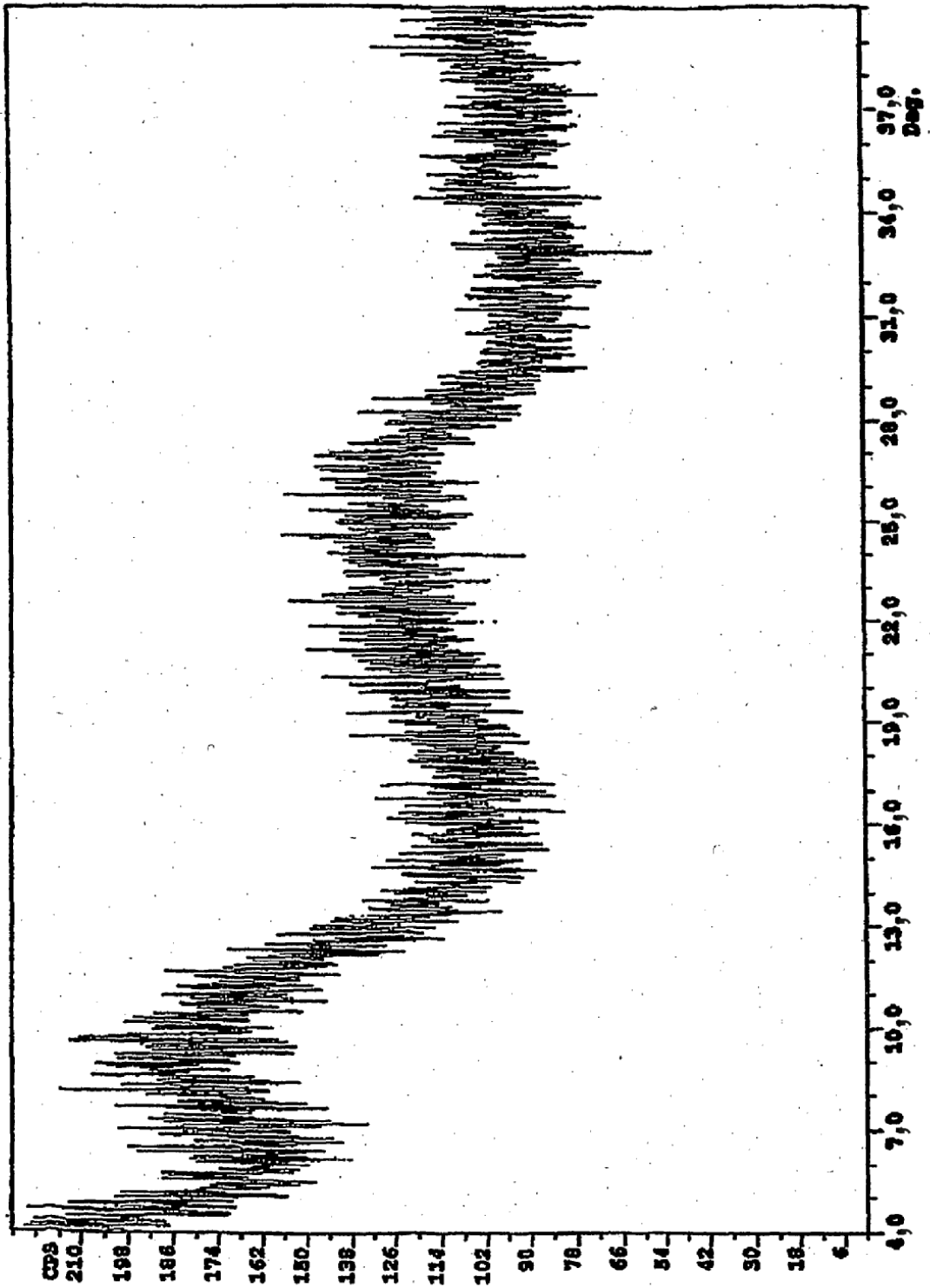


Figura 5

