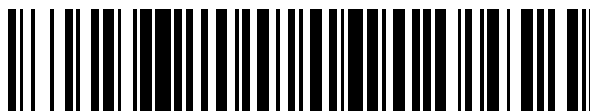


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 171**

51 Int. Cl.:

**B01J 20/24** (2006.01)  
**C01G 49/02** (2006.01)  
**B01J 20/06** (2006.01)  
**B01J 20/28** (2006.01)  
**B01J 20/02** (2006.01)  
**B01D 15/00** (2006.01)  
**A61K 33/26** (2006.01)  
**C07F 15/02** (2006.01)  
**C01G 49/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2007 E 11152584 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2319804**

54 Título: **Adsorbente de fosfato a base de hierro (III)-carbohidratos**

30 Prioridad:

**14.12.2006 EP 06126122**  
**14.12.2006 EP 06126101**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.01.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**AMBÜHL, MICHAEL;**  
**GESSIER-VIAL, CORINE;**  
**HARTMANN, CHRISTA;**  
**KAUFMANN, DANIEL;**  
**KÜSTERS, ERNST;**  
**MEIER, ULRICH;**  
**MEYER, ANDREAS y**  
**SEKKAT, NABILA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 526 171 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**

Adsorbente de fosfato a base de hierro (III)-carbohidratos

La presente invención se relaciona con un nuevo adsorbente de fosfato que contiene hierro, proceso para su producción, usos del mismo y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

5 Fundamento de la invención

10 El fósforo es crítico para la mineralización de los huesos, estructura celular, codificación genética y metabolismo de la energía. Existen muchas formas orgánicas e inorgánicas. El fósforo está presente en casi todos los alimentos, y la absorción GI de formas dietarias es muy eficiente. Normalmente, la homeostasis del fósforo es mantenida a través de varios mecanismos (excreción renal, liberación celular, control hormonal, etc). Cuando la carga de fósforo (de la absorción GI, administración exógena o liberación celular) excede la excreción renal y el consumo en tejidos, ocurre la hiperfosfatemia.

15 La hiperfosfatemia está asociada con un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad, y puede inducir complicaciones severas, tales como hipocalcemia, descenso en la producción de vitamina D, calcificación metastásica. La hiperfosfatemia está contribuyendo también al incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares entre pacientes que dependen de la diálisis, y puede resultar en patología de huesos.

Por lo menos el 70% de los pacientes con insuficiencia renal o falla renal muestra hiperfosfatemia. En muchos casos, la restricción del consumo de fósforo dietario no es suficiente para reducir los niveles de fosfato en el suero hasta el rango normal, y se requiere tomar por vía oral agentes para ligar el fosfato.

20 Las sales de calcio y aluminio que se toman por vía oral como tratamiento para la hiperfosfatemia son conocidas. Pero existen preocupaciones respecto a la seguridad en el largo plazo. Los agentes tradicionales a base de aluminio para ligar fosfato tienen el inconveniente de efectos laterales debido a la absorción de aluminio (osteomalacia, encefalopatía, anemia microcítica). Los agentes para ligar fosfato que contienen calcio (carbonato de calcio o acetato de calcio) pueden agravar la calcificación metastásica, particularmente si ellos son tomados junto con análogos de la vitamina D y una elevada concentración de dializado de calcio.

25 En US 6,903,235B se describe un agente para ligar fosfato de citrato férrico a base de hierro, conocido como Zerenex™. El Zerenex™ es un compuesto inorgánico a base de hierro, oral que tiene la capacidad de ligar fósforo y formar complejos que no pueden ser adsorbidos. Puesto que este producto es soluble, su administración de largo plazo puede inducir un incremento en la concentración de hierro en el tracto gastrointestinal lo cual, como se mencionó arriba, puede ser un problema de seguridad.

30 El sevelámero, un polímero sintético comercializado por Genzyme bajo el nombre de Renagel®, clorhidrato de poli(alilaminico-N,N'-dialil-1,3-diamino-2-hidroxiopropano) es una matriz de gel de intercambio de hierro.

35 La capacidad para ligar fosfato de los óxidos e hidróxidos metálicos es conocida en la técnica. También está descrita la posible aplicación médica de hidróxidos metálicos y óxidos e hidróxidos metálicos como agentes para ligar fosfato. Por ejemplo, WO9201458 divulga un método para controlar el nivel de fosfato en el suero en pacientes, por oxihidróxidos de hierro que se ligan al fosfato ingerido.

Por ejemplo, US 6,174,442 o DE 102004031181 A1 describen un adsorbente para el fosfato que contiene hidróxido de hierro β polinuclear estabilizado por carbohidratos y/o ácido húmico. La WO 2006/000547, cuyo contenido está incluido también aquí como referencia, describe un adsorbente fosfato, que es obtenido de nitrato o sulfato de hierro (III) y está estabilizado mediante almidón y sacarosa.

40 La capacidad para ligar fosfato de los adsorbentes de fosfatos conocidos que contienen óxidos e hidróxidos, es limitada. Además, los procesos descritos para manufacturar tales compuestos no son adecuados para la preparación de grandes cantidades de compuestos.

45 La posible liberación de hierro bajo condiciones fisiológicas, desde cualquier fármaco o compuesto que contiene hierro, en particular en el caso de adsorbente de fosfato descrito en US 6,174,442, puede ser un problema de inocuidad, puesto que el exceso de hierro es tóxico para los órganos del cuerpo. Preferiblemente, la liberación diaria de hierro no debería ser superior a 20 mg de hierro por día. Una liberación de hierro demasiada elevada puede ser particularmente problemática en el caso de pacientes que sufren de hemocromatosis. La hemocromatosis es un desorden genético muy común del metabolismo del hierro, donde la absorción de hierro a través del intestino no es controlada, incluso cuando se han alcanzado niveles de saturación del cuerpo.

Además, los agentes disponibles para ligar fosfatos y el adsorbente de fosfatos descrito en la técnica previa ligan no más de aproximadamente 120 mg de fosfato por gramo de producto. Debido a la relativamente baja capacidad de adsorción de estos adsorbentes de fosfato, la cantidad de adsorbente, por ejemplo la cantidad y/o número de formas de dosificación oral que lo contienen que deben ser tomadas todos los días, tiene que ser alta. Por ejemplo, la dosificación diaria promedio que debe ser tomada por pacientes de diálisis, con objeto de evitar/tratar la hiperfosfatemia es de aproximadamente 9 cápsulas en el caso de Zerenex™, y de 14 tabletas cubiertas por película en el caso de Renagel®. Esto indica que el cumplimiento por parte del paciente de los adsorbentes de fosfato disponible es muy bajo.

Debido a los elevados niveles de fosfato contenidos en la dieta y la capacidad de adsorción relativamente baja de los adsorbentes de fosfato disponibles o descritos en la técnica previa, es necesario administrar tales adsorbentes en elevadas dosis con objeto de controlar de manera eficiente el nivel de fosfato en la sangre. Por ello, incluso un pequeño incremento en la capacidad para ligar fosfato puede permitir un descenso en la dosis de adsorbente que se administra todos los días, por ejemplo para bajar el número de formas de dosificación oral que se administran todos los días. De este modo, incluso un pequeño incremento en la capacidad para ligar fosfato sería beneficiosa para el paciente, por ejemplo mejoraría el cumplimiento del paciente.

Por eso existe una necesidad de suministrar un adsorbente de fosfato con una elevada capacidad de ligar fosfatos para que pueda ser usado como un agente farmacéutico.

Además existe una necesidad para suministrar un proceso de manufactura que conduzca a un adsorbente que sea homogéneo y estable, y el cual pueda ser formulado y/o empacado fácilmente, y que pueda ser ejecutado a gran escala sin afectar las propiedades del adsorbente, es decir su capacidad para ligar fosfatos.

#### Resumen

La presente invención suministra un nuevo adsorbente de fosfato que contienen óxido e hidróxido de hierro (III) que tiene una capacidad de ligar fosfatos mayor que el adsorbente de fosfatos ya disponible, o que el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) descrito en la técnica anterior, así como los usos del mismo y composiciones farmacéuticas que lo contienen. En particular, la presente invención se relaciona con un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) polinuclear que incluye i) un material adsorbente base, preferiblemente un carbohidrato no soluble, ii) óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) , y iii) un carbohidrato soluble, donde el carbohidrato soluble está incorporado, por ejemplo incorporado parcialmente, dentro de los óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) . Los óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro pueden estar estabilizados por carbohidratos solubles. El adsorbente de fosfato a base de hierro (III) puede además incluir un carbonato; el carbonato puede estar parcialmente incorporado, por ejemplo incorporado parcialmente dentro de los óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III).

Además, la presente invención suministra un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) donde el óxido e hidróxido polinuclear de hierro contiene óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro gamma, y adicionalmente ferrihidrita, por ejemplo trazas de ferrihidrita. El óxido e hidróxido polinuclear de hierro puede estar estabilizado por carbohidratos solubles.

Se cree que el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la presente invención es un complejo formado con óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) , carbohidrato insoluble tal como almidón, y carbohidrato soluble tal como derivados de glucosa (por ejemplo sacarosa o maltodextrina). El óxido e hidróxido de hierro contenido en el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la presente invención sería entonces un complejo, insoluble como un todo bajo las condiciones fisiológicas, el cual está estabilizado por el derivado de glucosa. Probablemente el derivado de glucosa actúa previniendo que el adsorbente de fosfato sea sobre-secado durante su purificación, dado que el sobre-secado conduciría a una pérdida de la capacidad para ligar fosfato.

Además, la presente invención suministra un proceso de manufactura para producir un adsorbente de fosfato a base de hierro (III). En particular, se suministra un proceso de manufactura y aislamiento del adsorbente de fosfato a base de hierro (III), en una forma en la que es fácilmente empacado, por ejemplo como un polvo seco adecuado para el empaque directo en bolsitas.

Además, la presente invención suministra un proceso de manufactura para la preparación de óxido e hidróxido de hierro que tiene la configuración gamma para el hierro (III), por ejemplo un proceso de manufactura para la preparación de óxido e hidróxido de hierro (III) que tiene la configuración gamma.

#### Descripción.

Adsorbente de fosfato a base de hierro (III).

De modo sorprendente se ha encontrado que empleando condiciones dedicadas de reacción durante el proceso de manufactura de hierro polinuclear, es posible preparar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) polinuclear el cual tiene una capacidad de ligar fosfato superior a la de los adsorbentes de fosfato de la técnica anterior, en particular que la de los adsorbentes de fosfato a base de hierro descrito en la técnica anterior.

- 5 Además, con objeto de obtener un compuesto que contenga óxido e hidróxido de hierro, el cual tenga una buena capacidad para ligar fosfato, el cual pueda ser usado como un agente farmacéutico, es necesario tener un compuesto a base de hierro que sea estable. Es conocido que los óxidos e hidróxidos de hierro, en particular óxidos e hidróxidos de hierro (III), no son compuestos estables: durante el tiempo ocurre envejecimiento que conduce al re-agrupamiento de las moléculas colocadas inicialmente de manera aleatoria y a la formación de una red de cristal más o menos regular. Usualmente, el envejecimiento involucra no sólo cristalización sino también incremento en el tamaño de partículas. Tal envejecimiento puede alterar la unión de fosfato de un adsorbente de fosfato a base de óxido e hidróxido de hierro.

- 15 Tal envejecimiento puede conducir también a un adsorbente de fosfato a base de hierro que no libera el hierro. La posible liberación de hierro desde un fármaco que contiene hierro podría ser un problema de inocuidad puesto que un exceso de hierro es tóxico para los órganos del cuerpo. Por ello existe una necesidad de suministrar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que no libere hierro, o que libere hierro sólo en pequeñas cantidades bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo una cantidad de hierro inferior a la dosificación aceptable diaria de 20 mg de hierro. Esto significa que existe una necesidad para suministrar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que tenga una baja biodisponibilidad, preferiblemente que no sea en absoluto bio-disponible.

- 20 Por ello, es necesario evitar la transformación no deseada en óxidos de hierro, los cuales tendrían una baja capacidad para ligar fosfato y/o una elevada biodisponibilidad de hierro. De modo sorprendente, se ha encontrado que es posible prevenir el envejecimiento del óxido e hidróxido de hierro empleando condiciones dedicadas de reacción y materiales auxiliares como carbohidratos solubles e insolubles, por ejemplo almidón y sacarosa.

- 25 De acuerdo con la invención, se suministra un nuevo adsorbente de fosfato a base de hierro para la adsorción de fosfato, el cual tiene una capacidad para ligar fosfato superior a la de los adsorbentes de fosfato de la técnica anterior, como se define aquí como "adsorbente de fosfato de la invención" o "compuesto de la invención".

- 30 Mayor capacidad para ligar fosfato significa aproximadamente 15% más alta que los adsorbentes de fosfato conocidos en la técnica, por ejemplo por lo menos 20% superior, por ejemplo por lo menos 25% superior, por ejemplo por lo menos 30% superior por ejemplo que el adsorbente descrito en US 6,174,442. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede adsorber más que aproximadamente 12 % m/m de fosfato, preferiblemente más que aproximadamente 14% m/m, incluso más preferiblemente aproximadamente o más que aproximadamente 20% m/m. Como se define aquí, % m/m se refiere al porcentaje de masa a masa, es decir la cantidad de fosfato (calculada como  $PO_4^{3-}$ ) que está adsorbida (en g) por 1 g de adsorbente de fosfato.

- 35 De acuerdo con la invención, se suministra un adsorbente de fosfato a base de hierro que incluye i) un material adsorbente base, preferiblemente un carbohidrato no soluble, ii) óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) , y iii) un carbohidrato soluble, donde el carbohidrato soluble está incorporado parcialmente dentro de los óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) . Como se define aquí, "incorporado parcialmente" significa que aproximadamente 10 a 20 % en peso del carbohidrato soluble, basado en el peso total de la sustancia que adsorbe fosfato, está incorporado dentro de los óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) , es decir que no puede ser removido por lavado de la sustancia que adsorbe fosfato.

- 40 Como se define aquí, "material adsorbente base " se refiere a un material poroso, que tiene preferiblemente grupos OH orgánicos o inorgánicos, por ejemplo carbohidratos no solubles; polímeros o copolímeros orgánicos; naturales semisintéticos o sintéticos de cadena lineal y/o ramificada; compuestos solubles o insolubles con varios grupos hidroxilo (por ejemplo polivinil alcohol); soportes inorgánicos, por ejemplo a base de dióxido de silicio y/o silicatos tales como vidrios modificados con glicerilo. Los materiales adsorbentes base preferidos son carbohidratos no solubles.

Los ejemplos de carbohidratos no solubles incluyen almidón, agarosa, dextrano, dextrina, celulosa. El carbohidrato no soluble preferido es almidón.

- 50 De acuerdo con la presente invención, "carbohidrato soluble" se refiere a derivados de la glucosa, tales como sacarosa, maltodextrina mezclas de los mismos. El carbohidrato soluble preferido es sacarosa.

Preferiblemente el adsorbente de fosfato a base de hierro de la invención, es un compuesto que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), que incluye un carbohidrato soluble tal como un derivado de glucosa (por ejemplo sacarosa o maltodextrina), y almidón.

En una modalidad de la invención, el adsorbente de fosfato puede ser definido como un complejo formado con óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III), almidón y el derivado de glucosa (por ejemplo sacarosa o maltodextrina, preferiblemente sacarosa). En una modalidad preferida, el óxido e hidróxido polinuclear de hierro está ligado al material adsorbente base, por ejemplo almidón.

5 En una modalidad de la invención, el compuesto de la invención incluye partículas de almidón cubiertas por óxido e hidróxido de hierro (III) y estabilizadas opcionalmente mediante un derivado de glucosa tal como sacarosa, maltodextrina o mezcla de ellas. Preferiblemente el hierro está distribuido homogéneamente en la superficie de las partículas.

10 Todavía en un aspecto adicional de la invención, se suministra un nuevo adsorbente de fosfato a base de hierro, el cual libera poco hierro en fluidos gástricos simulados (como se define en la Farmacopea). Por ejemplo, el adsorbente de fosfato de la invención no libera de manera significativa hierro en un rango de pH por encima de 2 hasta 10. En un ejemplo, 10 g del adsorbente de fosfato de la invención puede liberar menos de aproximadamente 20 mg de hierro a valores de pH por encima de 2.

15 Todavía en un aspecto adicional de la invención, el compuesto de la invención pueden contener aproximadamente 10 a aproximadamente 35 % en peso, por ejemplo aproximadamente 20 a aproximadamente 30 % en peso, preferiblemente por lo menos aproximadamente 20 % en peso de carbohidrato no soluble, por ejemplo almidón, por ejemplo aproximadamente 10 a 30, por ejemplo aproximadamente 30, por ejemplo aproximadamente 28 % en peso de almidón, basado en el peso total del compuesto.

20 Todavía en un aspecto adicional la invención se suministra un nuevo adsorbente de fosfato que contiene óxido e hidróxido de hierro (III) y almidón, el cual contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 50 % en peso de carbohidrato soluble, por ejemplo aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % en peso, por ejemplo aproximadamente 12 a aproximadamente 30 % en peso, basado en peso total del adsorbente. Por ejemplo, la sustancia de la invención que adsorbe contiene por lo menos aproximadamente 10 % en peso de sacarosa, maltodextrina o mezcla de ellas (preferiblemente sacarosa), por ejemplo por lo menos aproximadamente 14 % en peso de sacarosa, maltodextrina o mezcla de ellas (preferiblemente sacarosa), por ejemplo aproximadamente 28 % en peso de sacarosa, maltodextrina o mezcla de ellas (preferiblemente sacarosa), basada en el peso total del compuesto.

25 Todavía en un aspecto adicional de la invención se suministra un nuevo adsorbente de fosfato que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), el cual contiene más de aproximadamente 5 % en peso de agua, por ejemplo aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso, por ejemplo aproximadamente 5 a aproximadamente 8 % en peso, basado en el peso total del compuesto.

30 Todavía en un aspecto adicional de la invención, el adsorbente de fosfato de la invención contiene por lo menos aproximadamente 10 % en peso de hierro, por ejemplo por lo menos aproximadamente 18 % en peso, por ejemplo aproximadamente 30 % en peso de hierro, por ejemplo hierro (III), basado en el peso total del adsorbente. En otro aspecto de la invención, el contenido de hierro del compuesto de la invención es aproximadamente 10 a aproximadamente 35 % en peso, por ejemplo aproximadamente 15 a aproximadamente 30 % en peso, por ejemplo aproximadamente 25 a aproximadamente 30 % en peso, basado en el peso total del compuesto.

35 Todavía en otro aspecto de la invención se suministra un nuevo adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que incluyen almidón y un derivado de glucosa tal como sacarosa, maltodextrina o mezcla de ellas (preferiblemente sacarosa), el cual contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de agua, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 % en peso de hierro, basadas en peso total del adsorbente.

40 Preferiblemente el adsorbente de fosfato de la invención incluye hierro (III), más preferiblemente óxido e hidróxido de hierro (III) y, mezclado opcionalmente con ferrihidrita. En una modalidad preferida, el óxido e hidróxido polinuclear de hierro del adsorbente de fosfato consiste en óxido e hidróxido de gamma hierro (preferiblemente óxido e hidróxido de hierro (III) gamma) o mezcla de óxido e hidróxido de hierro gamma con ferrihidrita.

En otra modalidad de la invención, el compuesto de la invención es amorfo a los rayos X.

45 El adsorbente de fosfato de la invención es obtenido mediante reacción de una solución acuosa de una sal de hierro, preferiblemente una sal de hierro (III), con una base acuosa donde se ejecuta la precipitación de la sal en presencia de un carbohidrato insoluble, preferiblemente almidón. El óxido e hidróxido de hierro resultante es estabilizado mediante adición de un carbohidrato soluble al precipitado, antes de que ocurra el envejecimiento del hidróxido de hierro.

Proceso de manufactura de hierro (III) gamma

No se esperaba que fuera posible obtener de manera selectiva óxido e hidróxido de hierro (III) gamma, (hierro (III)  $\gamma$ ), así como mezclas de óxido e hidróxido de hierro (III)  $\gamma$  y con ferrihidrita, directamente desde una fuente de hierro (III) (tal como cloruro de hierro (III)) sin tener que emplear hierro (II) y un paso subsiguiente de oxidación.

5 La presente invención incluye también un nuevo proceso para la preparación de óxido e hidróxido de hierro (III) gamma, proceso que incluye los pasos de hacer reaccionar una solución acuosa de una sal de hierro (III) con una base acuosa, a un pH comprendido entre 6 y 10, opcionalmente en presencia de almidón. El almidón puede ser añadido después de la reacción del paso a), es decir después de la mezcla completa de la sal de hierro con la base.

10 Si no está presente en el paso a), puede añadirse almidón en un paso adicional (paso b), por ejemplo después de completar la mezcla de la sal de hierro con la base. En otra modalidad, se añade almidón en el paso a) y se añade más almidón en el paso b).

En ambas modalidades, la precipitación de la sal por la base es ejecutada en presencia de almidón.

Opcionalmente el precipitado obtenido es aislado y lavado, como se define aquí abajo.

En otra modalidad de la reacción, la base acuosa puede consistir en una mezcla acuosa básica de una base y almidón. La reacción puede ser ejecutada a temperatura ambiente, o preferiblemente a baja temperatura.

15 La sal de hierro puede ser cloruro de hierro (III), nitrato de hierro (III) o sulfato de hierro (III), preferiblemente la sal de hierro es cloruro de hierro.

El óxido e hidróxido de hierro (III) obtenido por aquel proceso tiene configuración gamma. Pueden estar presentes también pequeñas cantidades de ferrihidrita, por ejemplo trazas de la misma.

Proceso para la manufactura de adsorbente de fosfato a base de hierro (III)

20 De modo sorprendente se ha encontrado que es posible obtener un óxido e hidróxido de hierro que contiene adsorbente de fosfato de una excelente calidad, es decir homogéneo y estable, teniendo carbohidratos, por ejemplo almidón y/o sacarosa, presentes durante la reacción del hierro con la base y/o controlando cuidadosamente el pH de esa reacción. La presencia de los carbohidratos previene el envejecimiento del óxido e hidróxido de hierro, es decir la conversión del óxido e hidróxido de hierro formado inicialmente en un agente para ligar fosfato menos potente. De  
25 manera inesperada se ha encontrado que controlando cuidadosamente el pH de la reacción, puede sintetizarse un producto que tiene una inesperada alta capacidad para ligar fosfato.

30 La preparación de óxidos e hidróxidos de hierro es conocida en la técnica previa y está descrita U. Schwertmann y M. R. Cornell "Iron oxides in the Laboratory", Wiley-VCH, segunda edición completada, revisada y extendida, 1991. Este documento enseña que es posible preparar hidróxido de hierro (III)  $\beta$ . Es decir obtener hidróxido de hierro (III) con la configuración  $\beta$  (configuración beta) de hierro (III), y preparar óxido e hidróxido de hierro (II) gamma, es decir obtener óxido e hidróxido de hierro que tiene la configuración gamma (es decir configuración  $\gamma$ ) de hierro (II).

35 Es conocido que incluso cambios menores en las condiciones de reacción empleadas para preparar el óxido e hidróxido de hierro, tales como pH, relación de la base a hierro, concentración de hierro, etc, pueden impedir que se obtenga el producto deseado (ver página 65 de U. Schwertmann y M. R. Cornell). En particular, simplemente el aumento o disminución de las cantidades para producir diferentes cantidades, en particular mayores cantidades, de óxido e hidróxido de hierro puede conducir a la producción de un producto que tiene una estructura diferente.

40 Con objeto de obtener un compuesto a base de hierro que pueda ser empleado como un agente farmacéutico, es necesario tener un proceso de manufactura que conduzca a un producto que muestra siempre una elevada capacidad para ligar fosfato, por ejemplo que tiene siempre la misma estructura. Esta necesidad tiene que ser satisfecha particularmente en el caso de un gran aumento en las cantidades que se van a producir. De modo sorprendente, se ha encontrado que es posible preparar grandes cantidades de un adsorbente de fosfato homogéneo a base de hierro (III), por ejemplo varios gramos del mismo, empleando condiciones adecuadas de reacción, es decir empleando un estabilizante durante la tensión térmica, tal como sacarosa y/o aislando el producto mediante un método suave tal como secado por atomización o secado por atomización en condiciones de fluidez.

45 La presente invención incluye también un proceso para la preparación de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que incluye óxido e hidróxido de hierro (III), carbohidrato insoluble (por ejemplo almidón) y un carbohidrato soluble (por ejemplo derivado de glucosa), proceso que incluye los pasos de

i) hacer reaccionar, por ejemplo mezclando simultáneamente una solución acuosa de sal de hierro (III) con una base acuosa a un pH entre 6 y 10, por ejemplo entre 6 y 8, entre 6.5 y 7.5, preferiblemente alrededor de 7,

bien sea realizando el paso i) en presencia de un carbohidrato insoluble, por ejemplo almidón, y añadiendo opcionalmente más carbohidrato insoluble después de completar la mezcla:

o añadiendo el carbohidrato insoluble después de la reacción del paso i), por ejemplo después de completar la mezcla, donde en ambos casos el carbohidrato insoluble es añadido antes de completar la precipitación de la sal;

5 ii) aislando el precipitado formado, y opcionalmente lavando, por ejemplo con agua;

iii) suspendiendo el precipitado, por ejemplo en agua; y

iv) añadiendo un carbohidrato soluble; y opcionalmente

v) añadiendo por lo menos un excipiente seleccionado de entre un conservante y un agente ligante.

10 En el paso i) la solución acuosa de sal de hierro (III) con la base acuosa conduce primero a una formación de núcleos y después a la precipitación del óxido e hidróxido de hierro. La formación de núcleos puede ser ejecutada en presencia del carbohidrato insoluble, por ejemplo almidón, o el carbohidrato puede ser añadido después de la formación de núcleos, y antes de la precipitación. De acuerdo con la invención, la precipitación de la sal es ejecutada en presencia del carbohidrato insoluble, preferiblemente almidón. El carbohidrato insoluble puede ser añadido antes de que ocurra la precipitación, o durante la precipitación. Preferiblemente el carbohidrato insoluble es  
15 añadido antes de que la precipitación sea completa.

Preferiblemente, la solución acuosa de sal de hierro (III) es mezclada con la base acuosa en presencia del carbohidrato insoluble, por ejemplo almidón. Opcionalmente se añade entonces carbonato insoluble adicional. En otra modalidad de la invención, el carbohidrato insoluble es añadido sólo después de haber mezclado la base acuosa con la sal de hierro, por ejemplo después de que ha comenzado la precipitación de la sal de hierro.

20 Se cree que el carbohidrato insoluble puede estabilizar el precipitado. De manera inesperada se ha encontrado que la ejecución de la precipitación en presencia de un carbohidrato insoluble, preferiblemente almidón, incrementa la capacidad para ligar fosfato del compuesto a base de hierro (III) así obtenido. El óxido e hidróxido de hierro resultante puede ser estabilizado mediante adición de un carbohidrato soluble al precipitado, antes de que ocurra el envejecimiento del hidróxido de hierro.

25 La sal de hierro (III) puede ser cloruro de hierro (III), nitrato de hierro (III) o sulfato de hierro (III), preferiblemente la sal de hierro es cloruro de hierro (III), por ejemplo hexahidrato de cloruro de hierro (III) sólido. La solución acuosa de sal de hierro (III) puede ser en particular una solución de sal de hierro (III), como se define aquí arriba, en agua. La solución de sal de hierro puede incluir desde aproximadamente 3 a aproximadamente 35 % peso/peso, por ejemplo  
30 20 a aproximadamente 30 % peso/peso de sal de hierro, preferiblemente aproximadamente 25 % peso/peso de sal de hierro, basada en el peso total de la sal de hierro. Preferiblemente, se emplea una solución de cloruro de hierro (III) a aproximadamente 20 a 30 % peso/peso, preferiblemente aproximadamente 25 % peso/peso, basada en el peso total de la sal de hierro.

35 De acuerdo con la invención, también es posible emplear otra solución acuosa de hierro, tal como alumbre de hierro (por ejemplo  $\text{KFe}(\text{SO}_4)_2$  o  $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ ) o soluciones de hierro (III) que contienen ácido sulfúrico, por ejemplo sulfato de hierro (III).

40 La base que se va a usar puede ser hidróxido o carbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos. Se prefieren carbonatos alcalinos, bicarbonatos alcalinos e hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo de sodio). En particular, la base puede ser seleccionada de entre  $\text{LiOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ , preferiblemente  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . La solución de base pueden incluir aproximadamente 20 a aproximadamente 30, por ejemplo aproximadamente 22 a aproximadamente 27, por ejemplo aproximadamente 25.5 % en volumen de base, basado en el volumen total de la solución.

La base acuosa puede consistir en una solución acuosa que contiene una base, como se define aquí arriba, y un carbohidrato insoluble, por ejemplo almidón.

45 La cantidad de base es escogida para obtener el pH deseado, por ejemplo para ajustar el pH de la solución resultante de la mezcla con la solución acuosa de sal de hierro (III) a un pH entre aproximadamente 6 y 10, preferiblemente aproximadamente 6 y 8, más preferiblemente aproximadamente 6.5 y 7.5, incluso más preferiblemente alrededor de 7.

El almidón puede ser seleccionado de entre almidón de cereal, trigo, arroz, maíz o patata, y mezcla de los mismos. El almidón puede contener también parte de almidón soluble (por ejemplo maltodextrina). Por ejemplo, el almidón

puede ser una mezcla de 80 % en peso o más de almidón de patata y 20 % en peso o menos de almidón soluble, por ejemplo 80 % en peso o más de almidón de patata y 20 % en peso o menos de maltodextrina. En otra modalidad de la invención, el almidón es reemplazado por una fibra dietaria, por ejemplo Benefiber® (producido por Novartis AG). Preferiblemente el almidón es almidón de patata.

- 5 Preferiblemente por ejemplo 1 g de carbohidrato insoluble, por ejemplo almidón, es añadido por aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30 g de sal de hierro, por ejemplo por aproximadamente 1.0 a aproximadamente 20 g de sal de hierro, por ejemplo por aproximadamente 1.5 a aproximadamente 10 g de sal de hierro, por ejemplo por aproximadamente 2.0 a aproximadamente 15 g de sal de hierro.

- 10 En una modalidad preferida de la invención, en el paso i) durante toda la mezcla se mantiene constante el pH de la solución a un pH entre 6 y 8, preferiblemente alrededor de 7. Mediante adición simultánea de la sal de hierro y la base, el pH puede ser ajustado al valor deseado.

De acuerdo con la invención, la reacción, en particular el paso i), es realizada preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 1 y 20, preferiblemente 2 a 10, preferiblemente aproximadamente 5°C. En otra modalidad, el paso i) es ejecutado a temperatura ambiente.

- 15 A continuación del paso ii) puede dejarse en reposo la suspensión por un corto tiempo, por ejemplo más de 1 hora, preferiblemente durante 1 a 5 horas, más preferiblemente durante la noche. Durante ese tiempo la suspensión puede ser agitada.

- 20 De acuerdo con la invención, el carbohidrato soluble puede ser un derivado de glucosa. Los derivados de glucosa pueden ser seleccionados de entre agarosa, dextrano, dextrina, derivados de dextrano, celulosa, derivados de celulosa, sacarosa, maltosa, lactosa, manitol y mezclas de los mismos. Los derivados preferidos de glucosa son sacarosa, maltodextrina y mezclas de los mismos. El derivado de glucosa más preferido es sacarosa.

- 25 De acuerdo con la invención, la cantidad de carbohidrato soluble, por ejemplo derivado de glucosa, añadida en el paso iv) puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10, basado en el peso del adsorbente de fosfato. Preferiblemente se emplea aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso de sacarosa o aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en peso de sacarosa.

De acuerdo con la invención, el precipitado obtenido en el paso i) puede ser lavado por lo menos una vez.

- 30 De acuerdo con la invención, en el paso ii) el precipitado obtenido es aislado, por ejemplo mediante decantación, filtración, centrifugación, preferiblemente mediante decantación, y después es lavado. El lavado es ejecutado con agua o una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> preferiblemente con agua. Pueden emplearse combinaciones de lavados con agua y lavados con NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado es lavado una vez o varias veces, preferiblemente varias veces. Puede ejecutarse el lavado hasta que el nivel de impurezas esté por debajo de un nivel predeterminado que, por ejemplo desde unas pocas horas hasta algunos días. Preferiblemente se ejecutan 2 a 5 lavados, más preferiblemente 3 a 5. Después de cada operación de lavado, el agua o la solución de lavado son removidas mediante decantación, filtración, centrifugación, preferiblemente mediante decantación. Preferiblemente, el producto no es secado completamente.

- 40 El producto es entonces suspendido nuevamente en agua. Se requiere una mínima cantidad de agua, de modo que la suspensión pueda ser procesable. Por ejemplo, la relación de cantidad de agua/adsorbente de fosfato final puede ser desde aproximadamente 0.8 a aproximadamente 2, preferiblemente 1.1 a 1.5, más preferiblemente aproximadamente 1.

La suspensión acuosa resultante de adsorbente de fosfato tiene aproximadamente un valor de pH neutro en el rango de aproximadamente 6.5 a 7.5.

- 45 La suspensión puede ser ejecutada también en presencia de un carbohidrato soluble como se define arriba aquí, por ejemplo sacarosa, por ejemplo la suspensión es ejecutada con una solución acuosa de un carbohidrato soluble. O el carbohidrato soluble es añadido en un paso posterior, después de que el precipitado es suspendido nuevamente.

En el paso iv), el carbohidrato soluble preferido es sacarosa.

En el paso iv), el conservante puede ser un conservantes soluble, tal como por ejemplo clorhexideno o éster del ácido p-hidroxibenzoico, o un alcohol, tal como por ejemplo etanol, metanol, 2-propanol o combinación de los mismos. Preferiblemente, el conservante es un alcohol. El alcohol preferido es etanol.



En una modalidad de la invención, el adsorbente de fosfato resultante del paso v) no es secado, por ejemplo no es completamente secado.

5 Opcionalmente puede añadirse un paso adicional (es decir paso vi), el cual consiste en el aislamiento del adsorbente de fosfato. Tal aislamiento puede ser hecho mediante filtración, decantación, secado por atomización o secado por atomización en condiciones de fluidez. Preferiblemente se ejecuta secado por atomización o secado por atomización fluida, por ejemplo se ejecuta secado por atomización en lecho fluido. De manera inesperada, se encontró que tal técnica conduce a producir un polvo bien granulado, que fluye libremente y libre de polvo fino que es adecuado para el empaque directo en bolsitas, sin el uso de excipientes. Este polvo puede ser manipulado fácilmente, por ejemplo durante el procesamiento o empaque.

10 De acuerdo con la invención, se suministra un proceso para la fabricación de un adsorbente a base de hierro (III) que tiene elevada capacidad para ligar fosfato en forma de un polvo seco, como se describe aquí arriba, donde el proceso incluye además un paso de aislamiento del producto mediante secado por atomización o secado en condiciones de fluidez por atomización.

15 De modo sorprendente se ha encontrado que el secado por atomización en lecho fluido es adecuado para producir de manera continua y directa un polvo bien granulado, que fluye libremente y está libre de polvo fino, el cual es adecuado para el empaque directo en bolsitas o puede ser granulado fácilmente para dar un granulado.

En otra modalidad preferida de la invención, se incrementa el área de superficie del adsorbente de fosfato a base de hierro (III), por ejemplo añadiendo un excipiente poroso, por ejemplo dióxidos de silicón, por ejemplo Aerosil, durante la manufactura del adsorbente de fosfato, por ejemplo durante el paso vi) como se describe aquí arriba.

20 Además, puede ejecutarse un paso de formulación. Por ejemplo puede ejecutarse un paso de mezcla, granulación, encapsulamiento y/o formación de tabletas del adsorbente de fosfato, con excipientes adecuados si es necesario.

En una modalidad de la invención, el proceso incluye además el paso vii) de granulación del polvo funcionalmente en presencia de por lo menos un excipiente seleccionado de entre un agente ligante y un lubricante, para dar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) como un granulado.

25 En otra modalidad de la invención, el proceso incluye además el paso viii) de formación de tabletas del producto, es decir formación de tabletas bien sea del polvo obtenido en el paso vi) o del granulado obtenido en el paso vii). El paso de formación de tabletas es ejecutado opcionalmente en presencia de un excipiente seleccionado de entre un agente de relleno, un agente ligante, un promotor de desintegración, un agente de fluidez, un lubricante y una mezcla de los mismos.

30 **Formulación**

35 Se sabe que la manufactura de los óxidos de hierro es difícil debido a su carácter pulverulento. Tal carácter pulverulento puede ser también un problema para formular compuestos que contienen óxidos de hierro en forma de composiciones farmacéuticas y/o para el empaque de tales compuestos. En particular, si han de tomarse óxidos de hierro como polvo, los finos de polvo pueden ser llevados por el aire o puede incluso ser inhalados, lo cual puede conducir a la pérdida de parte de los óxidos de hierro, o a tomar una dosificación incorrecta de los mismos. Por ello es importante la preparación de una composición farmacéutica que contenga un adsorbente de fosfato a base de hierro (III), la cual pueda ser administrada de manera segura a los pacientes, en particular cuya dosificación pueda ser controlada cuando sea tomada por los pacientes.

40 Con objeto de obtener un adsorbente de fosfato que contiene óxidos de hierro adecuado de manera eficiente como agente farmacéutico, el cual pueda ser administrado por vía oral, es necesario obtener un compuesto que pueda ser formulado dentro de composiciones farmacéuticas orales. Las formulaciones típicas orales contienen excipientes presentes para facilitar la compactación automática o el empaque en bolsitas. Sin embargo, la adición de tales excipientes puede afectar la capacidad para ligar fosfatos del adsorbente. Por ello, en una modalidad preferida de la invención, el adsorbente de fosfato está en forma de un polvo. De manera sorprendente se ha encontrado ahora que mediante el empleo de condiciones dedicadas de procesamiento durante el proceso de manufactura, puede evitarse la adición de tales excipientes.

50 Debido a la cantidad de fosfato ingerida diariamente a través de la ingesta alimentaria de todos los días y la relativamente baja capacidad para ligar fosfatos del adsorbente de fosfatos, los pacientes que requieran tomar tales compuestos, que sufren por ejemplo de hiperfosfatemia, necesitan tomar una elevada cantidad de ellos todos los días. Por ello existe una necesidad para suministrar un adsorbente de fosfatos en una formulación, que pueda mejorar el cumplimiento del paciente, por ejemplo en el caso de pacientes ancianos o pediátricos. Una formulación en forma de un polvo podría mejorar el cumplimiento del paciente, en comparación con los adsorbentes de fosfato

disponibles comercialmente, puesto que el polvo podría ser diluido en agua y entonces permitir la ingestión de dosis más altas de adsorbente de fosfato con una baja cantidad de líquido.

5 De modo sorprendente los inventores de la presente invención fueron capaces de preparar un adsorbente de fosfato que contenía un óxido de hierro, en forma de un polvo no pulverulento que fluya libremente, sin el uso de excipientes mientras que se mantenía la elevada capacidad del compuesto para ligar fosfato. Aquel polvo puede ser manipulado fácilmente, por ejemplo durante el procesamiento o empaque. Por ejemplo aquel polvo puede ser empacado fácilmente, por ejemplo empacado mecánicamente en bolsitas o paquetes de barras.

La presente invención suministra un adsorbente de fosfato que fluye libremente, es casi libre de polvos finos y puede entonces ser empacado en bolsitas o paquetes de barras, por ejemplo empacado automáticamente.

10 De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene adsorbente de fosfato a base de hierro (III), por ejemplo el que contiene el adsorbente de fosfato de la invención.

15 Las composiciones farmacéuticas acordes con la invención pueden ser formuladas de cualquier manera convencional, preferiblemente formas de dosificación oral, por ejemplo polvos, gránulos, granulados, cápsulas, bolsitas, paquetes de barras, botellas (opcionalmente junto con sistemas adecuados de dosificaciones, por ejemplo cucharas calibradas), tabletas, tabletas que pueden dispersarse, tabletas cubiertas con película, o tabletas cubiertas de modo único.

20 Las composiciones farmacéuticas acordes con la invención pueden ser también formuladas como formulaciones semisólidas, por ejemplo geles acuosos y no acuosos, geles que pueden ser tragados, barras masticables, dosificación de rápida dispersión, forma de dosificación masticable de bola de crema, formas de dosificaciones masticables, o bolsitas comestibles como se define aquí abajo.

Son formulaciones preferidas los polvos, granulados, tabletas como por ejemplo tableta que puede dispersarse.

25 En una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica es preparada en la forma de un polvo o un producto granulado (es decir polvo granulado o granulados), el cual opcionalmente es empacado en contenedores para polvos tales como botella, cápsula, bolsita, o paquete de barras. Opcionalmente, tal bolsita o paquete de barras es suministrado con un artículo de fácil apertura resistente a los niños.

Puede añadirse un lubricante, como se define aquí abajo, por ejemplo en caso de que el adsorbente de fosfato de la invención, por ejemplo como se prepara de acuerdo con el proceso de manufactura definido aquí arriba, sea empacado dentro de una cápsula.

30 El producto granulado puede ser preparado mediante granulación en seco, por ejemplo compactación con rodillos, o granulación húmeda, por ejemplo en un lecho fluido o mezclador de alto corte. La granulación puede ser ejecutada en presencia de un agente ligante, por ejemplo MCC, con objeto de mejorar la estabilidad mecánica del granulado.

35 Los granulados pueden ser empacados entonces por ejemplo dentro de botellas, cápsulas, bolsitas o paquetes de barras. En una modalidad de la invención tal empaque puede ser ejecutado mediante sistemas de trabajo automático.

La bolsita o paquetes de barras pueden contener entre aproximadamente 0.5 y 10 g, por ejemplo desde aproximadamente 0,5 a 5 g de producto granulado.

La composición farmacéutica de la invención pueden contener un agente ligante, por ejemplo agente ligante seco, tal como sacarosa o celulosa microcristalina (MCC).

40 En otra modalidad de la invención, la composición farmacéutica de la invención puede contener un lubricante, por ejemplo estearato de Mg o lubricante hidrófilo, tal como PEG 6000 o PEG 4000. La invención suministra una cápsula que contiene el adsorbente de fosfato a base de hierro (III), por ejemplo como un polvo o un granulado, y además incluyendo preferiblemente un lubricante.

45 De acuerdo con una modalidad de la invención, la composición farmacéutica está en forma de una tableta. Para mejor aplicabilidad o facilidad de diferenciación, puede ejecutarse una subsiguiente cobertura de la tableta con película.

La tableta puede ser producida mediante la formación de tabletas, por ejemplo compresión directa, del adsorbente de fosfato como un polvo puro, es decir sin contener excipiente.

En otra modalidad de la invención, la tableta es preparada mediante compresión del polvo puro, es decir un polvo del adsorbente de fosfato sin excipiente, junto con excipientes adecuados, tales como excipientes seleccionados de entre agente de relleno, agente ligante, agente de desintegración, agente de fluidez, lubricante y una mezcla de los mismos.

- 5 Todavía en otra modalidad de la invención, la tableta es obtenida mediante compresión de los polvos granulados (es decir la "fase interior") junto con excipientes adicionales (la "fase exterior"). De acuerdo con la invención, la fase interior de la composición farmacéutica puede incluir el adsorbente de fosfato, y por lo menos un excipiente seleccionado de entre un agente de relleno, un agente ligante, un agente de desintegración y mezclas de los mismos. La fase exterior de la composición farmacéutica, de acuerdo con la invención, puede incluir por lo menos un excipiente seleccionado de entre un agente de fluidez, un lubricante, un agente de relleno, un agente de desintegración y mezclas de los mismos. Preferiblemente la fase exterior incluye

un agente de fluidez, un lubricante y opcionalmente un agente de relleno y/o un agente de desintegración.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden incluir un agente de relleno para proveer facilidad en el procesamiento.

- 15 Los materiales adecuados para relleno son bien conocidos por la técnica (ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (1990), Mack Publishing Co., Easton, PA, pp. 1635-1636), e incluyen celulosa microcristalina, lactosa y otros carbohidratos, almidón, almidón pregelatinizado, por ejemplo almidón 1500R (Colorcon Corp.), almidón de maíz, fosfato de dicalcio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, azúcares, cloruro de sodio y mezclas de los mismos, de los cuales se prefieren
- 20 lactosa, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado y mezclas de los mismos. Debido a sus propiedades superiores de desintegración y compresión son particularmente útiles celulosa microcristalina (grados Avicel, FMC Corp.), y mezclas que incluyen celulosa microcristalina y uno o más agentes de relleno adicionales como por ejemplo almidón de maíz o almidón pre-gelatinizado. Preferiblemente el agente de relleno es celulosa microcristalina.
- 25 El agente de relleno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10 a 40 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica, preferiblemente 20 a 40 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 30 % en peso.

La composición farmacéutica de la invención puede contener también las siguientes clases de excipientes:

- 30 a) agentes ligantes bien conocidos para la formación de tabletas (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado (almidón 1500), gelatina, azúcares, gomas naturales y sintéticas tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, etilcelulosa, polivinilacetato, poliacrilatos, gelatina, gomas naturales y sintéticas), celulosa microcristalina y mezclas de los anteriores. En una modalidad preferida, el agente ligante consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución HPC (por ejemplo HP celulosa-LH22) o hidroxipropilmetilcelulosa HPMC, por ejemplo 3 o 6 cps.
- 35 El agente ligante para formación de tabletas puede incluir entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 % en peso, y preferiblemente aproximadamente 1 y aproximadamente 5 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. En una modalidad preferida, el agente ligante es empleado en aproximadamente 3 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.
- 40 b) agentes de desintegración, por ejemplo carboximetilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio entrelazada (croscarmelosa de sodio), crospovidona, glicolato de almidón de sodio. Son agentes de desintegración preferidos crospovidona y croscarmelosa de sodio. El agente de desintegración puede estar incluido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 15 % en peso, preferiblemente aproximadamente 5 y aproximadamente 10 % en peso, basado en peso total de la composición farmacéutica. Por ejemplo, el agente de desintegración es crospovidona, croscarmelosa de sodio o mezclas de los mismos, y está presente en aproximadamente 10 % en peso, basado en el
- 45 peso total de la composición farmacéutica.
- c) lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, cera carnauba y similares, óxidos de polietileno tales como PEG 6000 o PEG 4000. En una modalidad preferida, el lubricante es estearato de magnesio.
- 50 El lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, puede estar presente desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 % en peso, por ejemplo desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5 % en peso, preferiblemente aproximadamente 2 a aproximadamente 3%, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

d) agentes de fluidez, por ejemplo dióxido de silicón o talco, preferiblemente dióxido coloidal de silicón (por ejemplo Aerosil). El agente de fluidez, por ejemplo dióxido coloidal de silicón, puede estar presente desde aproximadamente 0.1-2 % en peso, por ejemplo 0.5 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

5 e) agentes contra la adherencia o deslizantes, por ejemplo talco;

f) edulcorantes;

g) agentes que dan opacidad o medios para dar coloración, por ejemplo dióxido de titanio, óxido de hierro o aditivos de color de alúmina;

h) saborizantes;

10 i) antioxidantes.

De acuerdo con la invención, se suministra una tableta que contiene el adsorbente de fosfato a base de hierro (III), y un lubricante y opcionalmente por lo menos un excipiente adicional seleccionado de entre un agente de relleno, un agente ligante, un agente de desintegración y un agente de fluidez, como se describe aquí arriba. La tableta puede incluir además por lo menos un excipiente seleccionado de entre un agente contra la adherencia, un deslizante, un edulcorante, un agente que da opacidad o medio colorante y un agente saborizante, como se describe aquí arriba.

15

La tableta puede estar cubierta, por ejemplo puede incluir una cobertura de película. Los ejemplos de formadores adecuados de película en composiciones de cobertura de película para ser aplicadas a composiciones farmacéuticas de la invención, incluyen por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polivinilalcohol, polímeros hidrófilos tales como polímeros catiónicos que como grupos funcionales contienen dimetilamino-etil metacrilato (por ejemplo Eudragit E y EPO), hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa o similares, de los cuales se prefiere hidroxipropilmetilcelulosa.

20

Los ingredientes de composición de cobertura en película incluyen plastificantes, por ejemplo polietilenglicoles (por ejemplo polietilenglicol 6000), trietilcitrate, dietil ftalato, propilenglicol, glicerina en cantidades convencionales, así como los agentes que dan opacidad arriba mencionados tales como dióxido de titanio, y colorantes, por ejemplo óxido de hierro, aditivos de color de alúmina, etc. Se emplean preferiblemente mezclas secas como mezclas Sepifilm u Opadry, esta última preparada por Colorcon Corp. Estos productos pueden ser pre-mezclas secas preparadas individualmente, de polímeros que forman película, agentes que dan opacidad, colorantes y plastificantes que son procesados adicionalmente hasta suspensiones acuosas de cobertura de película.

25

La cobertura de película puede ser aplicada generalmente para lograr un incremento en peso de la tableta de aproximadamente 1 a 10 % en peso, y preferiblemente aproximadamente 2 a 6 % en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

30

La cobertura de película puede ser aplicada mediante técnicas convencionales en una bandeja de cobertura o aparatos de lecho fluido adecuados empleando agua y/o solventes orgánicos convencionales (por ejemplo metil alcohol, etil alcohol, isopropil alcohol), cetonas (acetona), etc.

35 En otra modalidad de la invención, el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) es formulado como una tableta de cobertura única.

La tableta acorde con la invención puede ser hecha mediante compresión directa del fosfato a base de hierro (III) (la sustancia fármaco) y por adición de elevadas concentraciones de estearato de magnesio (por ejemplo aproximadamente 3 a aproximadamente 5%).

40 La tableta puede incluir además agentes ligantes como por ejemplo HPMC 3cPs, HP-Celulosa LH-22.

El proceso de deposición electrostática de polvo seco puede incrementar la integridad estructural de la tableta sin añadir mayores cantidades de material y también brinda la oportunidad de una apariencia única de la forma de dosificación.

45 La tableta puede ser cubierta mediante un proceso de deposición electrostático de polvo seco, por ejemplo como sigue: se prepara la mezcla de cobertura mediante extrusión de fundido de una mezcla de polímero (preferiblemente Eudragits, por ejemplo tipo E, RS. L , RL y adicionalmente PVP/VA, HPMP, HPMCAS), agente colorante (por ejemplo dióxido de titanio) y otros aditivos (por ejemplo PEG3000). Opcionalmente se realiza un paso adicional de micronización del extruido fundido producido, por ejemplo con aproximadamente 7 a 10 micras.

El proceso de cobertura puede consistir en i) fijación del núcleo (por ejemplo por vacío) sobre una rueda, cargado, transportado a través de la cámara de cobertura y unión del polvo de cobertura de carga opuesta a la superficie núcleo, ii) transporte del núcleo con capas de polvo sobre la rueda hasta una lámpara IR donde la cobertura funde, iii) transferencia del núcleo hasta la segunda rueda adyacente y repetición del proceso para la parte de fondo del núcleo de la tableta. Son pesos típicos de cobertura 3-4% del peso del núcleo y aproximadamente 20-50 µm de espesor.

Paso de fijación con calor: el ciclo de fusión varía de producto a producto pero típicamente está alrededor de 80 segundos por lado. Esto incluye el calentamiento de las tabletas desde temperatura ambiente, de modo que la temperatura en la superficie de la tableta tiene un pico en aproximadamente 100°C y en el núcleo de la tableta aproximadamente 70°C por aproximadamente 20 segundos.

De acuerdo con la invención, el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención puede ser formulado también como formulaciones semisólidas. Tales composiciones presentan facilidad para ser tragadas, en particular para ancianos y niños y, más que como una medicina, pueden ser consideradas como un suplemento diario. Además, tales formas semi-sólidas de dosificación tienen como ventaja que ellas pueden ser empacadas dentro de contenedores de dosis múltiple o sencilla.

En una modalidad de la invención, la composición de la invención está en forma de una formulación acuosa en gel. Tal gel acuoso puede contener un agente que aumenta la viscosidad el cual tiene preferiblemente propiedades humectantes, o un espesante. La viscosidad puede ser seleccionada de entre ésteres de ácidos grasos y polioxietilen sorbitan, polietilen glicoles, y glicerol. El agente espesante puede ser seleccionado de entre almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata), donde preferiblemente el almidón es calentado, derivados de celulosa (por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa), sales de alginato (por ejemplo alginato de sodio), carbómero, dióxido coloidal de silicona, y otros formadores de pasta (tales como por ejemplo PVP, ácido poliacrílico, goma arábiga, goma xantano y mezclas de los mismos).

Adicionalmente, pueden añadirse conservantes, tales como por ejemplo metil éster del ácido p-hidroxibenzoico y sus sales, propiléster del ácido p-hidroxilbenzoico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, ácido benzoico y sus sales o clorhexidina. Pueden añadirse también sabores y edulcorantes. El gel acuoso puede contener un sistema amortiguador, por ejemplo tampón de citrato o acetato, para asegurar la eficacia antimicrobiana del sistema conservante.

El gel acuoso puede contener además por lo menos un agente seleccionado de entre un edulcorante, tal como por ejemplo sacarina de sodio, aspartame, sucralosa y un sabor, tal como por ejemplo fresa o fruta de la pasión.

El gel acuoso puede ser preparado disolviendo en agua purificada todos los excipientes, exceptuando el espesante, dispersando la sustancia que adsorbe fosfato mezclando vigorosamente, y entonces por adición del espesante.

Posibles formulaciones semisólidas incluyen, pero no están limitadas a, geles que pueden ser tragados, por ejemplo geles acuosos o no acuosos (opcionalmente estando el adsorbente de fosfato encapsulado o granulado); barras de mascar, por ejemplo una barra de cereal; dosificación de dispersión rápida, tales como obleas que se dispersan oralmente; formas de dosificación masticables en bolas de crema; formas masticables de dosificación, tales como caramelos, cápsulas blandas, o pepitas; o bolsitas comestibles. En tales formulaciones semisólidas, el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) puede contener fibra dietaria como carbohidratos insolubles, por ejemplo el almidón puede ser reemplazado por fibras dietarias.

Las formulaciones semisólidas tienen como ventaja que pueden ser vistas como un suplemento diario más que como una medicina, lo cual significa que para los pacientes puede ser aceptable una forma de dosificación más bien grande. Preferiblemente, estas formulaciones son dadas a pacientes ancianos y pediátricos.

El gel que puede ser tragado tiene como ventaja su comodidad para la deglución y ser percibido posiblemente como un suplemento diario, más que como una medicina. Adicionalmente, existe una amplia posibilidad de alternativas de sabor. Se prefieren los geles no acuosos. Preferiblemente se incluye el encapsulamiento del hidróxido de hierro y/o un paso de granulación, con objeto de superar problemas con la sensación en la boca, por ejemplo sensación de arena.

De acuerdo con la invención, una barra masticable puede contener ingredientes seleccionados de entre el grupo consistente en extracto de malta, leche en polvo desnatada, cacao reducido en grasa, jarabe de glucosa, huevo, aceite hidrogenado de palma (por ejemplo aproximadamente 30 % en peso, basado en el peso total de la barra), levadura, cloruro de sodio (por ejemplo aproximadamente 0.1 % en peso, basado en el peso total de la barra), vitaminas (por ejemplo vitamina E), sabores (por ejemplo sabor a vainilla), uno o más estabilizantes (por ejemplo E339, E435, E472b, E475, lecitina de soja, espesantes (por ejemplo harina de algarrobo, E460). La barra puede estar cubierta por una capa de chocolate de leche, que contiene por ejemplo azúcar, cacao, manteca de cacao,

leche entera, leche en polvo desnatada, nueces, grasa butírica, lecitina de soja. La cobertura puede pesar 33% del peso total de la barra masticable. El proceso de manufactura puede incluir la mezcla de todos los ingredientes en un mezclador a elevada temperatura y el empaque de la mezcla en un molde. Las barras pueden ser empacadas después del enfriamiento a temperatura ambiente y remoción del molde.

5 La masticación de una barra masticable, por ejemplo una barra de cereal es una administración conveniente y amigable para el paciente y puede ser vista como parte de la rutina diaria, es decir suplemento diario más que una medicina. Tal forma de dosificación tiene sólo limitaciones menores respecto al tamaño. Adicionalmente, existe una amplia alternativa de opciones de sabor.

10 Las obleas de dispersión oral son formas de dosificación versátiles de dispersión rápida. Las obleas de dispersión oral que contienen el adsorbente de fosfato de la invención, por ejemplo fosfato a base de hierro (III) son particularmente adecuadas para poblaciones pediátricas y geriátricas, puesto que ellos son cómodas para ser tragadas y pueden ser vistas como un suplemento diario más que como una medicina.

15 De acuerdo con la invención, una forma de dosificación de dispersión rápida puede liberar su ingrediente activo, es decir el adsorbente de fosfato a base de hierro (III), dentro de un periodo inferior a aproximadamente noventa segundos. Estas formas de dosificación pueden exhibir una forma tridimensional, la cual puede ser retenida para el adecuado almacenamiento pero pueden dispersarse fácilmente en presencia de humedad en exceso.

20 De acuerdo con la invención, la dosificación de dispersión rápida, por ejemplo la oblea de dispersión oral, puede ser manufacturada por una técnica de fabricación sólida de forma libre, en la cual los objetos son construidos de manera laminar a través de la adición secuencial de capas delgadas que siguen un patrón, por ejemplo impresión tridimensional (3DP).

25 De acuerdo con la invención, la dosificación semisólida puede ser una forma de dosificación masticable de bola de crema. En una modalidad de la invención, el adsorbente de fosfato es suspendido en una crema o gel y después colocado en capas sobre un núcleo. Pueden emplearse varios sabores. Tal forma puede suministrar mejor capacidad para ser masticada y sensación en la boca, que otras formas de dosificación masticables. Esta formulación puede ser cómoda para tragar y puede ser vista como un suplemento diario más que como una medicina.

De acuerdo con la invención, las formas de dosificación masticables incluyen por ejemplo caramelo, cápsula suave y pepita. Puede emplearse una amplia variedad de sabores. Pueden diseñarse formas y colores de fantasía. La forma de dosificación masticable puede ser empacada en un dispensador de tabletas o envuelta individualmente.

30 De acuerdo con la invención, la forma de dosificación masticable puede contener ingredientes seleccionados de entre el grupo consistente en: jarabe de maíz, azúcar, aceite parcialmente hidrogenado de soja y aceite de semilla de algodón, leche en polvo desnatada, lecitina de soja, sabores naturales o artificiales, ácido cítrico, monoestearato de glicerilo, carragenina, rojo 40, vitaminas (por ejemplo vitaminas D3 o K1), fosfato tricálcico, alfa tocoferilo, sal, niacinamida, pantotenato de calcio, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, y mononitrato de tiamina.

35 Los ingredientes pueden ser disueltos en agua o en leche para formar un jarabe, el cual puede ser llevado hasta ebullición hasta que alcance la concentración deseada o el azúcar comience a formar caramelo. El líquido puede ser entonces empacado en moldes y enfriado para endurecer la forma de dosificación.

40 De acuerdo con la invención, el adsorbente de fosfato puede ser formulado como una bolsita comestible. Comer una bolsita es una administración conveniente y amigable para el paciente y puede ser vista como parte de la rutina diaria, es decir como un suplemento diario más que como una medicina.

45 El empaque de la bolsita comestible puede ser realizado por ejemplo consistente en gránulos que pueden ser hechos del material como se describió aquí arriba, para las barras masticables. Por ejemplo, el empaque de la bolsita comestible puede ser ejecutado mediante molienda de las barras después de la remoción del molde. El material de las bolsitas puede ser hecho de polisacáridos solubles en agua, por ejemplo almidón, frutas o vegetales macerados, opcionalmente con lípidos. La bolsita puede ser fabricada mediante atomización del puré de la fruta o vegetal sobre un disco de rápida rotación recubierto con teflón, donde forma una película delgada que es secada en un paso siguiente.

50 En otra modalidad de la invención, el carbohidrato no soluble contenido en el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) es una fibra dietaria, por ejemplo Benefiber®. Por ejemplo, en el paso i) y/o paso ii) del proceso de manufactura como se describe aquí arriba, se reemplaza el almidón por fibra dietaria, por ejemplo Benefiber®. Tal formulación combina en un producto los beneficios de ligar el fosfato y de las fibras dietarias.

Usos

El adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acordes con la invención exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo la adsorción de fosfato inorgánico o fosfato ligado a alimentos, desde fluidos corporales o alimentos, por ejemplo como se indica en pruebas in vitro e in vivo y son indicados por ello para terapia.

- 5 Los adsorbentes de fosfato a base de hierro (III) acordes con la invención son por ello útiles en el tratamiento y/o prevención de hiperfosfatemia, hipercalcemia, reducción del hiperparatiroidismo, en morbilidad y mortalidad cardiovascular, osteodistrofia renal, calcifilaxis y calcificación de tejidos suaves. En particular los adsorbentes de fosfato a base de hierro (III) acordes con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de hiperfosfatemia, en humanos y animales de sangre caliente, en particular animales de compañía tales como perros y en particular gatos.

Los adsorbentes de fosfato de la invención y las composiciones farmacéuticas que los contienen son más particularmente útiles en pacientes con hiperfosfatemia, por ejemplo para pacientes dependientes de diálisis, por ejemplo hemodiálisis, o pacientes que sufren de enfermedades crónicas avanzadas de los riñones (CKD), falla renal crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal terminal.

- 15 El adsorbente de fosfato acorde con la invención puede ser administrado por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas. En algunos casos el adsorbente de fosfato puede ser administrado a través de tubos nasogástricos, por ejemplo tubos naso-gástricos pediátricos.

- 20 Las composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de la invención asociado con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable puede ser manufacturadas de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 25 Las formas de dosificación unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0.5 g a aproximadamente 7 g, por ejemplo desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 g, por ejemplo desde aproximadamente 1.0 a aproximadamente 3 g, preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5, más preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5 g, incluso más preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 1.25 g de adsorbente de fosfato.

El adsorbente de fosfato acorde con la invención puede ser usado también para la absorción de fosfato unido a alimentos. Ellos pueden ser mezclados con alimentos.

- 30 Puede demostrarse la utilidad del adsorbente de fosfato a base de hierro (III) de la invención en el tratamiento de hiperfosfatemia, en métodos de prueba animal así como en ensayo clínico, por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos a continuación.

A- puede determinarse la capacidad para ligar fosfato en ensayo hecho de acuerdo con métodos publicados, por ejemplo como se describe en WO07/088343, cuyo contenido es incorporado por referencia, o de acuerdo con el Ejemplo 3 mostrado aquí arriba.

- 35 B- ensayo clínico: estudio de cambio de dosis múltiple, de etiqueta abierta, con retraso en el tiempo, en pacientes con CKD (enfermedades crónicas del riñón) sobre hemodiálisis.

- 40 Los pacientes permanecen en su tratamiento corriente con sevelámero durante un periodo de 2 semanas de preparación, después entran en un periodo de limpieza de 1 a 2 semanas antes de que se presente cambio al adsorbente de fosfato a base de hierro (III) como se describió en el Ejemplo 1 por 4 semanas: 3.75 g/día, 7.5 g/día, 11.25 g/día, 15 g/día, 22.5 g/día. Cada grupo enrola 10 pacientes. Los pacientes son estratificados mediante el estudio previo de dosis de sevelámero: estrato 1 es menos de 7.2 g/día de sevelámero en grupos de 3.75 g/día y 7.5 g/día del adsorbente de fosfato a base de hierro (III). Estrato 2 es mayor o igual a 7.2 g/día de sevelámero en otro tratamiento de grupos del adsorbente de fosfato a base de hierro (III).

De acuerdo con lo anterior, la aplicación suministra:

- 45 1.1 Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) caracterizado por una capacidad para ligar fosfato de por lo menos aproximadamente 120 mg de fosfato adsorbido por 1 g de adsorbente de fosfato, preferiblemente de aproximadamente 140 mg de fosfato adsorbido por 1 g de adsorbente de fosfato.

1.2 Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) polinuclear a base de hierro (III) que incluye i) un material base adsorbente, preferiblemente un carbohidrato no soluble, ii) óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) , y iii) un

carbohidrato soluble, por ejemplo derivados de glucosa, y iv) opcionalmente un carbonato, donde el carbohidrato soluble está parcialmente incorporado dentro del óxido e hidróxido polinuclear de hierro (III).

5 1.3 un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) polinuclear que incluye i) almidón, ii) óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro (III) , y iii) un derivado de glucosa seleccionado de entre sacarosa, maltodextrina y mezcla los mismos, por ejemplo sacarosa, donde el derivado de glucosa está incorporado parcialmente dentro del óxido e hidróxido polinuclear de hierro (III). Opcionalmente los óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro están estabilizados por dicho derivado de glucosa.

10 1.4. Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) polinuclear que incluye i) un carbohidrato no soluble, por ejemplo almidón, ii) óxido e hidróxido polinuclear de hierro (III), y iii) un derivado de glucosa seleccionado de entre sacarosa, maltodextrina y mezcla de los mismos, por ejemplo sacarosa, donde el óxido e hidróxido polinuclear de hierro contiene óxido e hidróxido polinuclear de hierro gamma, y opcionalmente ferrihidrita. De modo opcional el derivado de glucosa está incorporado parcialmente en el óxido e hidróxido polinuclear de hierro (III).

15 1.5 Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que incluye un material base adsorbente, preferiblemente un carbohidrato no soluble (por ejemplo almidón), óxido e hidróxido polinuclear de hierro (III), y derivados de glucosa seleccionado de entre sacarosa, maltodextrina o mezcla de los mismos (por ejemplo sacarosa), donde los óxidos e hidróxidos polinucleares de hierro están estabilizados por dicho derivado de glucosa.

1.6 Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxido e hidróxido polinuclear de hierro gamma y opcionalmente ferrihidrita.

20 2.1 un proceso para la preparación de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón) y un derivado de glucosa, cuyo proceso incluye los pasos de

(i) reacción, por ejemplo mezclando simultáneamente, una solución acuosa de sal de hierro (III) con una base acuosa a un pH comprendido entre aproximadamente 6 y 10, donde la reacción es ejecutada opcionalmente en la presencia de dicho carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón);

25 (ii) bien sea adición de dicho carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón) si no estaba presente en el paso i) o adición opcionalmente de más de dicho carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón);

(iii) aislamiento del precipitado formado; y opcionalmente lavado, por ejemplo con agua;

(iv) suspensión del precipitado en una solución acuosa; y

30 (v) adición de un carbohidrato soluble (preferiblemente un derivado de glucosa, tal como sacarosa o maltodextrina) para dar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III).

2.2 un proceso para la preparación de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón) y un derivado de glucosa, cuyo proceso incluye los pasos de

35 i) reacción, por ejemplo mezclando simultáneamente, de una solución acuosa de sal de hierro (III) con una base acuosa a pH comprendido entre aproximadamente 6 y 10, donde la reacción es ejecutada en la presencia de dicho carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón);

ii) opcionalmente adición de más de dicho carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón) antes de que la precipitación del hierro (III) sea completa, por ejemplo haya iniciado;

donde los pasos iii) a v) son ejecutados como se definió bajo 2.1.

40 2.3. Un proceso para la preparación de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón) y un derivado de glucosa, cuyo proceso incluye los pasos de

i) reacción, por ejemplo mezclando simultáneamente una solución acuosa de sal de hierro (III) con una base acuosa a pH comprendido entre aproximadamente 6 y 10;



ii) adición de dicho carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón), antes de que la precipitación del hierro (III) sea completa, por ejemplo haya iniciado;

donde los pasos iii) a v) son ejecutados como se definió bajo 2.1.

5 2.4 . Un proceso para la preparación de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), almidón y un derivado de glucosa, cuyo proceso incluye los pasos de

i) reacción, por ejemplo mezclando simultáneamente una solución acuosa de sal de hierro (III) con una base acuosa, y

ii) bien sea realizando el paso i) en presencia de un carbohidrato insoluble, por ejemplo almidón, y añadiendo opcionalmente más carbohidrato insoluble después de completar la mezcla:

10 o adición del carbohidrato insoluble después de la reacción del paso i), por ejemplo después de completar la mezcla,

donde los pasos iii) a v) son ejecutados como se definió bajo 2.1.

2.5. Un proceso para la preparación de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), un carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón) y un derivado de glucosa, cuyo proceso incluye los pasos de

15 i) reacción, por ejemplo mezclando simultáneamente, una solución acuosa de sal de hierro (III) con una base acuosa, en presencia de un carbohidrato insoluble (preferiblemente almidón), donde el pH de la solución es mantenido en un valor entre aproximadamente 6 y 8;

donde los pasos iii) a v) son ejecutados como se definió bajo 2.1.

20 2.6. Un proceso como se definió bajo 2.1 a 2.5 donde el proceso incluye además el paso vi) de aislamiento del producto, preferiblemente por secado por atomización o secado por atomización fluida para dar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) como un polvo seco.

2.7. Un proceso como se definió bajo 2.1 a 2.6 donde el proceso incluye además el paso de granulación del polvo, en presencia opcionalmente de por lo menos un excipiente seleccionado de entre un agente ligante y un lubricante, para dar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III), como un granulado.

25 2.8. Un proceso como se definió bajo 2.1 a 2.7 donde el proceso incluye además el paso viii) de formación de la tableta bien sea del polvo obtenido en el paso vi) o del granulado obtenido en el paso vii), donde el paso de formación de la tableta es ejecutado opcionalmente en presencia de un excipiente seleccionado de entre un agente de relleno, un agente ligante, un agente de desintegración, un agente de fluidez, un lubricante y mezclas de los mismos, como se describió aquí arriba.

30 3. Un proceso para la preparación de óxido e hidróxido de hierro (III) gamma, cuyo proceso incluye los pasos de

a) reacción de una solución acuosa de sal de hierro (III) (por ejemplo cloruro de hierro (III)) con una base acuosa a un pH comprendido entre 6 y 10, donde la reacción es ejecutada opcionalmente en la presencia de almidón;

b) adición de almidón si el almidón no estaba presente en el paso a), y opcionalmente

a) aislamiento de los sólidos y lavado.

35 4.1 un método para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades tales como se indicó arriba, en un sujeto que necesita de tal tratamiento, es decir un humano o un animal de sangre caliente, en particular animales de compañía tales como perro y gato, cuyo método incluye la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención.

40 4.2 un método para controlar los niveles de fosfato del suero y producto fosfato de calcio en el suero, mientras se mantienen niveles normales de calcio en el suero, en un sujeto que necesita de tal tratamiento, por ejemplo en pacientes en hemodiálisis crónica, cuyo método incluye la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención.

4.3 un método para la remoción selectiva de fosfato inorgánico o la eliminación de fosfato inorgánico, por ejemplo de fluidos de diálisis, sangre completa, plasma, en un sujeto que necesita de tal tratamiento, por ejemplo en pacientes en diálisis, por ejemplo en hemodiálisis crónica, cuyo método incluye la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un adsorbente de fosfato a base hierro (III) acorde con la invención.

5 4.4 un método para remover selectivamente fosfato inorgánico ligado a alimentos.

5.1 Un adsorbente de fosfato acorde con la invención para el uso como agente farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos indicados bajo 4.1 a 4.3 arriba.

10 6. Composición para el uso como una preparación farmacéutica para la eliminación selectiva de fosfato inorgánico de líquidos, donde la composición es insoluble en agua y contiene un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) como se definió en cualquier reivindicación precedente.

7.1 Una composición farmacéutica, por ejemplo para el uso en cualquiera de los métodos como en 4.1 a 4.3 arriba, incluyendo un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, por lo tanto incluyendo por ejemplo por lo menos un excipiente seleccionado de entre un conservante y un agente ligante.

15 7.2 Una composición farmacéutica, por ejemplo para uso como una preparación farmacéutica para la eliminación selectiva de fosfato inorgánico de líquidos, por ejemplo fluidos de diálisis, sangre completa o plasma, donde la composición contiene un material adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención.

7.3 Una composición farmacéutica adecuada para la administración oral, por ejemplo una forma de dosificación sólida o semisólida, que contiene el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención.

20 7.4 una forma de dosificación sólida o semisólida que contiene el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención.

25 7.5 Composición farmacéutica, preferiblemente un polvo o un granulado, que incluye el adsorbente de fosfato a base de hierro (III), acorde con la invención y que además incluye un conservante (por ejemplo un alcohol, preferiblemente etanol) y opcionalmente un agente ligante (por ejemplo sacarosa, celulosa microcristalina o mezcla de las mismas).

7.6 Composición farmacéutica acorde con la invención que está en forma de una tableta y además incluye un lubricante y opcionalmente por lo menos un excipiente adicional seleccionado entre un agente de relleno, un agente ligante, un agente de desintegración y un agente de fluidez.

30 8. Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) acorde con la invención para el uso en la preparación de una composición farmacéutica para el uso en cualquiera de los métodos como en 4.1 a 4.3 arriba.

De acuerdo con la invención, el adsorbente de fosfato puede ser administrado como el único ingrediente activo o junto con otro agente reductor de fosfato, tal como sevelámero; Fosrenol; acetato de Ca; o carbonato de Ca. El puede ser administrado también en combinación con un calcimimético tal como cinacalcet; vitamina D; o calcitriol.

35 9. Un método como se definió arriba que incluye la co-administración, por ejemplo de manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un adsorbente de fosfato acorde con la invención y una segunda sustancia fármaco, donde dicha segunda sustancia fármaco es otro agente para la reducción de fosfato, un calcimimético, vitamina D, o calcitriol, por ejemplo como se indicó arriba.

40 10. Una combinación terapéutica, por ejemplo un kit que incluye a) un adsorbente de fosfato acorde con la invención, y b) por lo menos un segundo agente seleccionado de entre otros agentes para la producción de fosfato, un calcimimético, vitamina D y calcitriol. El componente a) y el componente b) pueden ser empleados de manera concomitante o en secuencia. El kit puede incluir instrucciones para su administración.

45 Donde se administre un adsorbente de fosfato acorde con la invención, junto con otro agente para la reducción de fosfato, tal como sevelámero, Fosrenol, acetato de Ca o carbonato de Ca; un calcimimético tal como cinacalcet; o con vitamina D o calcitriol, por ejemplo para la prevención o tratamiento de hiperfosfatemia u otras enfermedades o desórdenes tales como se especificó arriba, las dosificaciones del compuesto co-administrado variarán desde luego dependiendo del tipo de co-fármaco empleada, de la condición que es tratada y así sucesivamente.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

**Ejemplo 1:** preparación del adsorbente de fosfato a base de hierro (III)

5 A una mezcla de 41 kg de almidón de patata, 118 kg de carbonato de sodio y 480 kg de agua, se añade una solución de 148 kg de hexahidrato de cloruro de hierro (III) disueltos en 588 kg de agua, por un tiempo de 30 minutos a una temperatura de 20-35°C. La suspensión marrón resultante es agitada durante por lo menos 60 minutos a 25°C, luego es filtrada y lavada tres veces con 968 kg cada una empleando una centrífuga de decantación. A continuación se añaden 160 kg de agua, 41 kg de sacarosa y 129 kg de etanol y se agita la mezcla durante por lo menos 60 minutos. Se aíslan 172 kg del producto final como polvo marrón rojizo, obtenidos mediante secado por atomización empleando un NIRO SD42 con parámetros apropiados de secado por atomización o con una presión de atomización de 1.2 bar, una temperatura de salida de 65°C y una temperatura de entrada de 140°C.

El producto puede ser empacado sin cualquier otro proceso, directamente entre bolsitas o entre paquetes de barras.

**Ejemplo 2:** preparación de adsorbente de fosfato a base de hierro (III)

15 Se prepara una solución acuosa de 21.1 g de carbonato de sodio disueltos en 105 g de agua (solución A) y una solución acuosa de 26.5 g de hexahidrato de cloruro de hierro (III) disueltos en 55 g de agua (solución B). Se dosifican la solución A (4.2 g/min) y B (2.7 g/min) a una suspensión de 7.36 g de almidón de patata en 40 g de agua en un periodo de tiempo de 30 minutos mediante mezcla continua de las soluciones A y B y adición subsecuente a la suspensión de almidón de patata. Se agita la suspensión marrón rojiza resultante durante por lo menos una hora a 25°C, se filtra y se lava tres veces con 173.6 g de agua en cada caso. A los sólidos marrón rojizos resultantes se añade 14.6 g de agua, 7.36 g de sacarosa y 24.2 g de etanol, y se agita la mezcla por 60 minutos. Se obtienen 18.4 g del producto final, mediante secado por atomización fluida empleando condiciones apropiadas de FSD.

**Ejemplo 3:** capacidad para ligar fosfato del material descrito en el Ejemplo 1 o Ejemplo 2 determinada mediante cromatografía iónica/detección de conductividad.

el mecanismo de separación empleado es intercambio iónico.

25 Reactivos: agua de alta pureza (por ejemplo de Milli-Q-System (Millipore)); solución de hidróxido de sodio (50% (m/m), libre de carbonatos, por ejemplo Merck 1.58793); ácido clorhídrico 0.1 N (HCl); ácido clorhídrico 37%; hidrogenofosfato de sodio (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>).

30 Equipo: cromatógrafo iónico con bomba de gradiente; columna intercambio aniónico (por ejemplo Dionex IonPac AS11-HC longitud 250 mm, diámetro interno 4 mm; o equivalente); supresor aniónico autorregenerante (por ejemplo Dionex ASRS-ULTRA II 4 mm, sistema supresor de aniones), filtro PVDF (por ejemplo Infochroma: 8817E-PV-4 ECO filtro HPLC PVDF 0.45 µm).

Condiciones cromatográficas

Elución en gradiente empleando agua sin gas como eluyente 1 e hidróxido de sodio en agua 80 mM como eluyente 2.

Programa de gradiente

Tiempo	OH <sup>-</sup> [mM]	% E1	% E2	Observación
0	16	80	20	Inicio de recorrido
10	80	0	100	
14	80	0	100	
14.1	16	80	20	
16.0	16	80	20	Final de recorrido
18.0	16	80	20	



Porcentaje de adsorción (%) (m/m) de fosfato

$$1. ABS_{PO_4} (\%; m/m) = \frac{m_{PO_4 \text{añado}} - m_{PO_4 \text{medido}}}{EW_{TS}} \times 100\%$$

$$2. m_{PO_4 \text{añado}} [mg] = EW_{Na_2HPO_4} \times \frac{MW_{PO_4^{3-}}}{MW_{Na_2HPO_4}} \times \frac{1}{50}$$

$$3. m_{PO_4 \text{medido}} [mg] = EW_{Na_2HPO_4} \times \frac{MW_{PO_4^{3-}}}{MW_{Na_2HPO_4}} \times \frac{1}{40} \times \frac{PA_{TS}}{PA_{CS2}}$$

$EW_{TS}$  peso del material descrito en el ejemplo 1 o ejemplo 2 de la solución de prueba [mg]

$EW_{Na_2HPO_4}$  peso de hidrogenofosfato de sodio de la solución CS1 [mg]

5  $PA_{TS}$  área de pico de fosfato en la solución de prueba

$PA_{CS2}$  área de pico de fosfato en la solución de comparación 2

$MW_{PO_4^{3-}}$  peso molecular de fosfato: 94.97 g/mol

$MW_{Na_2HPO_4}$  peso molecular de hidrogenofosfato de sodio: 141.96 g/mol

Resultados:

10 El compuesto del ejemplo 1 adsorbe 14.2% m/m de fosfato.

El compuesto del ejemplo 2 adsorbe 20% m/m de fosfato.

**Ejemplo 4:** bolsita

Se mezcla 90 % del producto preparado como en el ejemplo 1 junto con almidón de maíz (10 %) para preparar la mezcla final. La mezcla final es entonces empacada en bolsitas.

15 **Ejemplo 5:** cápsulas (empaquete directo con lubricante).

90% del producto preparado como en el ejemplo 1 es colocado dentro de un mezclador. Se prepara una mezcla previa de 7-8% del mismo producto y 2-3% de estearato de Mg. Se realiza tamización de la mezcla previa a través de un tamiz (tamaño de malla de 1000 micras) hacia el mezclador con el resto del producto para preparar la mezcla final. La mezcla final es entonces empacada dentro de cápsulas duras de gelatina.

20 **Ejemplo 6:** cápsulas (empaquete directo con lubricante y excipiente adicional).

80 % del producto preparado como en el ejemplo 1 es mezclado junto con MCC (10%) o preferiblemente almidón de maíz (10 %). Se prepara una mezcla previa de 7-8% del mismo producto y 2-3% de estearato de Mg. Se realiza tamización a la mezcla previa a través de un tamiz (tamaño de malla de 1000 micras) hacia el mezclador con el resto del producto para preparar la mezcla final. La mezcla final es entonces empacada dentro de cápsulas duras de gelatina.

25

**Ejemplo 7:** bolsita, paquete de barras o cápsulas (granulación mediante compactación en seco)

68% del producto preparado como en el ejemplo 1 es mezclado junto con MCC (20 - 30%). Se realiza tamización a estearato de Mg (2%) (tamaño de malla de 1000 micras) y se añade a esta mezcla previa. Se prepara la mezcla

final, y es entonces compactada y/o comprimida. La compactación es realizada con una máquina para hacer tabletas, con perforadores grandes o una máquina de compactación con rodillos. Entonces se muelen los comprimidos a través de un tamiz, con tamaño de malla de 2 mm. A continuación, el granulado tamizado es empacado dentro de bolsitas o paquetes de barras.

- 5 El granulado podría también ser empacado junto con un lubricante dentro de cápsulas.

**Ejemplo 8:** bolsita, paquete de barras o cápsulas (granulación húmeda)

- 10 El producto preparado como en el ejemplo 1 es granulado con aproximadamente 15 % de agua, relacionado al polvo seco, en un mezclador de alto corte. El granulado es entonces secado hasta que se alcanza una LOD (perdida por secado) de aproximadamente 6-7 %. Entonces se realiza tamización al granulado seco a través de un tamiz, con un tamaño de malla de 2 mm. Finalmente el granulado tamizado es empacado en paquetes de barras. Opcionalmente, el granulado puede ser empacado en cápsulas, también junto con un lubricante.

**Ejemplo 9:** bolsita, paquete de barras o cápsulas (por granulación húmeda con agente ligante adicional)

- 15 Aproximadamente 97% del producto como se preparó en el ejemplo 1 es mezclado con aproximadamente 2% de hidroxipropil metilcelulosa-HPMC-3 cps, grado 2910 como agente ligante, y es granulado con aproximadamente 10% de agua, relacionado con el polvo seco. Se añade el agente ligante como solución después de disolver en la cantidad correspondiente de agua. Los pasos subsiguientes son como se describió en el ejemplo arriba.

**Ejemplo 10:** Tableta (compresión directa con lubricante)

- 20 90% del producto como se preparó en el ejemplo 1 es colocado dentro de un mezclador. Se prepara una mezcla previa de 7% del mismo producto y 3% de estearato de Mg. Se tamiza la mezcla previa a través de un tamiz (tamaño de malla 1000 micras) dentro del mezclador con el resto del producto para preparar la mezcla final. La mezcla final es entonces comprimida sobre una máquina para hacer tabletas para dar tabletas de 644 mg de peso (corresponde a 625 mg de producto 1).

**Ejemplo 11:** Tableta (compresión directa con lubricante y excipientes adicionales)

- 25 50% del producto preparado como en el ejemplo 1 es colocado dentro de un mezclador junto con 30% de celulosa microcristalina y aproximadamente 10% de crospovidona. Se prepara una mezcla previa de aproximadamente 7% del mismo producto y 3% de estearato de Mg. Se tamiza la mezcla previa a través de un tamiz (tamaño de malla 1000 micras) dentro del mezclador con el resto del producto para preparar la mezcla final. La mezcla final es comprimida entonces en una máquina para hacer tabletas, para dar tabletas de forma oval de 1100 mg de peso (corresponde a 625 mg de producto). Las tabletas son cubiertas con una suspensión acuosa de polímero que forma película (HPMC 3 cps), agente(s) colorante(s), dióxido de titanio (pigmento blanco), talco (deslizante) y plastificante(s).
- 30

**Ejemplo 12:** Tableta (granulación por compactación en seco)

- 35 Se procede como se describe en el ejemplo 7, pero en el granulado adicionalmente está presente agente de desintegración. También se añade al granulado tamizado una fase externa que incluye un agente de relleno, agente de desintegración, deslizante y lubricante, y la mezcla final es entonces comprimida hasta tabletas que pueden ser cubiertas a continuación.

**Ejemplo 13:** Tableta (por granulación húmeda con agente ligante adicional y otros excipientes)

- 40 50% del producto como se preparó en el Ejemplo 1 es granulado junto con aproximadamente 20% de celulosa microcristalina y aproximadamente 5 % de crospovidona, con aproximadamente 18 % de agua, referido al polvo seco, en un mezclador de alto corte. Entonces el granulado de secado hasta que se alcanza una LOD (pérdida por secado) de aproximadamente 6-7 %. Entonces el granulado seco es tamizado a través de un tamiz, tamaño de malla de aproximadamente 1.25 mm, hacia un mezclador junto con 10 % de celulosa microcristalina y aproximadamente 5 % de crospovidona. Se prepara una mezcla previa de aproximadamente 7% de esta mezcla y aproximadamente 2% de estearato de Mg. Se tamiza la mezcla previa a través de un tamiz (tamaño de malla 1000 micras) dentro del mezclador con el resto del producto para preparar la mezcla final. La mezcla final es entonces comprimida en una máquina para hacer tabletas hasta tabletas de forma oval de 1100 mg de pesos (corresponde a 625 mg de producto). Las tabletas son cubiertas con una suspensión acuosa de HPMC 3 cps, dióxido de titanio, talco y plastificante(s) o de la correspondiente mezcla Opadry.
- 45

**Ejemplo 14:** Tableta (granulación húmeda con agente ligante adicional)

Como se describe arriba pero con la adición de aproximadamente 3% de hidroxipropil metilcelulosa- HPMC-3 cps, grado 2910 en la fase interior, donde el agente ligante es añadido en el estado seco o parcial o enteramente disuelto en el líquido de granulación; la cantidad de agente ligante es compensada por la cantidad de agente de relleno en el granulado. Los pasos subsiguientes son como se describió en el ejemplo arriba.

5 **Ejemplo 14:** Gel

(Gel plano acuoso) se calientan 80 mL de agua hasta aproximadamente 70°-75°C. Se añaden 20 g del producto preparado como en el Ejemplo 2 y se mantiene la suspensión a 70°C hasta que se está formando una masa gelatinosa. El gel es mantenido a 70°C por algunos minutos para estabilizar el proceso de formación de gel. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua para compensar potenciales pérdidas de agua evaporada durante la manufactura.

10

**Ejemplo 15:** Gel

Se disuelven 1.5 mg/mL de benzoato de sodio en agua purificada, se añade 0.2 mg/mL de sacarina de sodio, 1.0 mg/mL de esencia de fresa y el sistema tampón de citrato. Después de completar la disolución, se añade 5 mg/mL de polisorbato 20, entonces se dispersa el adsorbente de fosfato bajo mezcla. Se forma una suspensión homogénea. Finalmente se añade lentamente bajo mezcla 30 mg/mL de hidroxipropilmetil celulosa.

15

**Ejemplos 16-20:**

Se disuelven o suspenden los siguientes ingredientes (en mg) en glicerol, se mezclan mutuamente y se empaican dentro de paquetes de barras.

	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20
Adsorbente de fosfato de ejemplo 2	800	800	800	800	800
HPMC	50	/	50	50	50
Goma arábica	50	/	50	50	50
Palatone	20	/	20	20	20
Simeticona	20	/	20	20	20
Dióxido de silicio	/	50	/	/	/
Hidroxil etil celulosa	/	100	/	/	/
Ciclamato de sodio	5	5	5	5	5
4-hidroxibenzoato de metilo	10	10	10	10	10
4-hidroxibenzoato de propilo	5	5	5	5	5
Sabor caramelo	1	1	1	1	1
Etanol	Hasta 10 ml	Hasta 10 ml			
Propilenglicol			Hasta 10 ml		
Glicerol				Hasta 10 ml	
Aceite de maíz					Hasta 10 ml

20 **Ejemplos 21-22:** oblea de dispersión oral

## ES 2 526 171 T3

Se mezclan juntos los siguientes ingredientes (mg)

	Ej. 21	Ej. 22
Adsorbente de fosfato de ejemplo 2	400	400
Monohidrato de lactosa	472	472
Celulosa microcristalina	140	140
Almidón	70	/
Arabinogalactano	/	70



REIVINDICACIONES

- 5 1. Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que incluye i) un material base adsorbente que es almidón ii) óxido e hidróxido polinuclear de hierro (III), y iii) sacarosa, donde dicha sacarosa está incorporada parcialmente en el óxido e hidróxido polinuclear de hierro (III), e incluye además un carbonato, **caracterizado por** una capacidad para ligar fosfato de por lo menos aproximadamente 140 mg de fosfato adsorbido por 1g de adsorbente de fosfato, y **caracterizado porque** dicho adsorbente de fosfato a base de hierro (III) es aislado mediante secado por atomización en lecho fluido.
2. Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, para uso como un agente farmacéutico.
- 10 3. Una composición para el uso como una preparación farmacéutica para la eliminación selectiva de fosfato inorgánico de líquidos, donde la composición es insoluble en agua y contiene un adsorbente de fosfato a base de hierro (III), como se define en las reivindicaciones 1 o 2.
- 15 4. Composición farmacéutica que incluye un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 y que incluye además por lo menos un excipiente seleccionado de entre un conservante y un agente ligante.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde el conservante es un alcohol, preferiblemente etanol.
6. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, donde la composición no contiene agente ligante.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 en forma de un polvo o un producto granulado.
- 20 8. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 7, la cual está en forma de una tableta y además incluye un lubricante, y opcionalmente por lo menos otro excipiente seleccionado de entre un agente de relleno, un agente ligante, un agente de desintegración y un agente de fluidez.
9. Un proceso para la preparación de adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que contiene óxido e hidróxido de hierro (III), almidón y sacarosa, cuyo proceso incluye los pasos de:
- 25 (i) reacción de una solución acuosa de sal de hierro (III) con una base acuosa a un pH comprendido entre 6 y 10, donde la reacción es ejecutada en la presencia de almidón, formando un precipitado;
- (ii) aislamiento del precipitado formado de acuerdo con el paso i);
- (iii) suspensión del precipitado del paso ii) en una solución acuosa; y
- 30 (iv) adición de sacarosa para dar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III), y opcionalmente por lo menos un excipiente seleccionado de entre un conservante y un agente ligante v) aislamiento del producto mediante secado por atomización en lecho fluido para dar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III), como un polvo seco.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 donde se ejecuta por lo menos un lavado entre los pasos ii) y iii).
11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 donde en el paso i) el pH de la solución es mantenido a un valor constante entre 6 y 8, preferiblemente aproximadamente 7.
- 35 12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 donde el proceso incluye además el paso vi) de granulación del producto, opcionalmente en presencia de por lo menos un excipiente seleccionado de entre un agente ligante y un lubricante, para dar un adsorbente de fosfato a base de hierro (III), como un granulado.
- 40 13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 donde el proceso incluye además el paso vii) de formación de la tableta bien sea del producto obtenido en el paso v) o del granulado obtenido en el paso vi), donde el paso de formación de la tableta es ejecutado opcionalmente en presencia de un excipiente seleccionado de entre un agente de relleno, un agente ligante, un agente de desintegración, un agente de fluidez, un lubricante y mezcla de los mismos.
14. Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) que puede ser obtenido con un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13.

15. Una forma de dosificación sólida o semisólida que contiene el adsorbente de fosfato a base de hierro (III) de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con la reivindicación 14.
- 5 16. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 15 la cual es un polvo, un granulado o una tableta, donde opcionalmente el polvo y el granulado son empacados dentro de una bolsita, un paquete de barras o una cápsula.
17. Una forma de dosificación semisólida de acuerdo con la reivindicación 15 la cual es un gel acuoso, un gel no acuoso, gel que puede ser tragado, barra masticable, dosificación de dispersión rápida, forma de dosificación masticable en bola de crema, forma de dosificación masticable o bolsita comestible.
- 10 18. Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con la reivindicación 14 para el uso en el tratamiento o prevención de hiperfosfatemia, hipercalcemia, reducción del hiperparatiroidismo, morbilidad y mortalidad cardiovasculares, osteodistrofia renal, calcifilaxis y calcificación de tejido blando, enfermedades y desórdenes relacionados las mismas.
- 15 19. Un adsorbente de fosfato a base de hierro (III) de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con la reivindicación 14 para uso en el control de niveles de fosfato en suero y producto de fosfato de calcio en suero, mientras mantiene niveles normales de calcio en suero, en un sujeto que necesita tal tratamiento.