

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 315**

51 Int. Cl.:

A61K 31/26 (2006.01)

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 31/80 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A23L 5/20 (2006.01)

A23L 29/294 (2006.01)

C07F 15/02 (2006.01)

A61P 39/04 (2006.01)

A23L 29/00 (2006.01)

A23L 33/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2009 PCT/GB2009/001931**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10015827**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 09784878 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2320884**

54 Título: **Materiales de unión a fosfato y sus usos**

30 Prioridad:

05.08.2008 GB 0814326

05.08.2008 US 86244 P

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

29.11.2016

73 Titular/es:

**MEDICAL RESEARCH COUNCIL (100.0%)
2nd Floor, David Phillips Building, Polaris House,
North Star Avenue
Swindon SN2 1FL, GB**

72 Inventor/es:

**POWELL, JONATHAN, JOSEPH y
FARIA, NUNO, JORGE, RODRIGUES**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 592 315 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

Materiales de unión a fosfato y sus usos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a materiales de unión a fosfato y sus usos en el tratamiento de hiperfosfatemia y para eliminar fosfato de materiales, para aplicaciones *in vitro* e *in vivo*. Más particularmente, la presente invención se refiere a materiales de unión a fosfato que son materiales poli oxo-hidroxi férricos modificados con ligando, tal como se definen en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

Los niveles de fosfato están regulados principalmente por los riñones y en personas sanas la homeostasis de fosfato se mantiene mediante excreción urinaria. Las concentraciones de fosfato en suero pueden incrementar drásticamente en pacientes con insuficiencia renal crónica y causar hipertiroidismo secundario y calcificación del tejido blando. Esta calcificación da como resultado aterosclerosis de las arterias coronarias y cardiopatía prematura, que es la principal causa de muerte en nefropatía terminal (ESRD). La restricción de fosfato en la dieta en solitario es habitualmente insuficiente para controlar la hiperfosfatemia en pacientes de hemodiálisis y se requiere la ingesta oral de aglutinantes de fosfato para reducir la absorción intestinal.

Se han usado ampliamente compuestos de aluminio y calcio para unirse al fosfato de la dieta, pero hay preocupaciones respecto a su seguridad a largo plazo. El uso de aglutinantes de fosfato a base de aluminio da como resultado la acumulación tisular de este elemento y puede dar como resultado toxicidad sistémica. La administración de grandes cantidades de aglutinantes de fosfato a base de calcio puede dar como resultado hipercalcemia y posteriormente agravar la calcificación tisular.

El sevelámero (clorhidrato de polialilamina), un polímero sintético comercializado con el nombre de Renagel, es una resina de intercambio aniónico usada para unirse al fosfato de la dieta. Sin embargo, la acción de unión de esta resina no es específica del fosfato y se tienen que administrar grandes dosis para controlar el fosfato en suero en pacientes de ESRD, lo que puede causar bajo cumplimiento terapéutico de los pacientes.

El carbonato de lantano es un aglutinante de fosfato aprobado comercializado con el nombre de Fosrenol. Sin embargo, existen preocupaciones acerca de la acumulación a largo plazo y la toxicidad del lantano en los tejidos.

El documento US 6.903.235 describe el uso de citrato férrico, un compuesto de hierro soluble, para unirse al fosfato de la dieta. Sin embargo, es probable que el uso a largo plazo de un compuesto de hierro soluble conduzca a efectos secundarios gastrointestinales debido a la actividad redox del hierro libre en la luz intestinal, lo que puede dar como resultado posteriormente bajo cumplimiento terapéutico.

El documento WO 2007/088343 describe un aglutinante de fosfato formado a partir de la reacción de soluciones acuosas de sulfato de magnesio y sulfato férrico en presencia de hidróxido sódico y carbonato sódico, causando probablemente un hidroxycarbonato de hierro y magnesio con una estructura hidrotalcítica. Este aglutinante de fosfato es conocido como "Alpharen", pero adolece de la desventaja de que se une a cantidades relativamente pequeñas de fosfato y, además, libera Mg^{2+} en el estómago, causando efectos secundarios frecuentes.

La capacidad de unirse al fosfato mediante oxo-hidróxidos de hierro es conocida en la técnica. Por ejemplo, el documento US 6.174.442 describe un adsorbente para fosfato usando β -hidróxido de hierro estabilizado mediante carbohidratos y/o ácido húmico. Sin embargo, su capacidad de unión es limitada y el proceso de fabricación es inadecuado para la preparación de grandes cantidades de material. El documento WO 2008/071747 describe un adsorbente para fosfato que contiene γ -óxido-hidróxido de hierro estabilizado mediante carbohidratos insolubles y solubles. Sin embargo, la actividad de unión a fosfato de los materiales descritos en ese documento está limitada a pH muy bajo, limitando su eficacia como aglutinante de fosfato.

En resumen, no existe ningún aglutinante de fosfato ideal en uso actual y los materiales existentes presentan uno o muchos defectos, de la forma más habitual toxicidad o acumulación, coste, eficacia de eliminación de fosfato, acidosis y/o intolerancia del paciente.

Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad continua en la técnica de desarrollar aglutinantes de fosfato adicionales que superen o mejoren algunas de las desventajas de los tratamientos existentes.

Sumario de la invención

En sentido amplio, la presente invención se refiere a materiales de unión a fosfato y composiciones que los comprenden que son materiales sólidos de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificados con ligando. Las composiciones desveladas en el presente documento se basan en oxo-hidróxidos de hierro férricos modificados con

ligandos de ácido carboxílico, o formas ionizadas de los mismos, en particular adipato. Estos materiales se fabrican y ensayan en los ejemplos proporcionados en la solicitud para demostrar que pueden unirse a fosfato en estudios *in vitro* e *in vivo*.

5 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia, en el que la composición de hierro férrico es un material sólido de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando representado mediante la fórmula $(M_xL_y(OH)_n)$, en la que M representa uno o más iones metálicos que comprenden iones Fe^{3+} , L representa uno o más ligandos que comprenden ácido adípico o una forma ionizada del mismo, y OH representa grupos oxo o hidroxilo y en la que el material tiene una estructura polimérica en la que los ligandos L sustituyen de forma no estequiométrica a los grupos oxo o hidroxilo, de modo que parte del ligando se integra en la fase sólida mediante unión metal-ligando (M-L) formal y en el que el material sólido de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando tiene una o más propiedades fisicoquímicas reproducibles.

15 Las propiedades fisicoquímicas reproducibles pueden incluir perfil de disolución y/o características de unión a fosfato. Tal como se describe adicionalmente a continuación, los materiales de hierro férricos de la presente invención preferentemente tienen estructuras que son coherentes con ferrihidrita modificada con ligando. También se prefiere que los materiales de hierro férricos de la presente invención tengan unión M-L demostrable usando análisis físico, tal como espectroscopía infrarroja.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método *ex vivo* para eliminar fosfato de un medio, comprendiendo el método (a) poner en contacto un medio que contiene fosfato con una composición de hierro férrico de la presente invención en condiciones en las que el fosfato es capaz de unirse a la composición de hierro férrico y (b) separar el fosfato unido de la composición.

25 Por consiguiente, los materiales descritos en el presente documento son capaces de eliminar selectivamente fosfato de soluciones o suspensiones que contienen este anión. La eliminación podría tener lugar *in vivo*, por ejemplo donde los materiales descritos en el presente documento son capaces de eliminar fosfato del contenido líquido o similar a un lodo del tracto gastrointestinal después de administración oral. Sin embargo, los materiales de la presente invención pueden encontrar otras aplicaciones, por ejemplo donde los materiales son capaces de eliminar selectivamente fosfato de fluidos de diálisis, plasma y/o sangre completa. Una aplicación particular de los aglutinantes de fosfato de la presente invención es en diálisis donde pueden usarse para la eliminación extracorpórea de fosfato de fluidos de diálisis durante procesos de hemodiálisis. En este aspecto, la presente invención proporciona fluido de diálisis que comprende un material de unión a fosfato de la presente invención.

35 Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de niveles elevados de fósforo en plasma, hiperfosfatemia que surge a partir de cualquier nivel de insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica y/o nefropatía terminal, incluyendo afecciones que requieren hemodiálisis. La gestión clínica de estas afecciones usando la presente invención puede ayudar a mejorar complicaciones asociadas con estas afecciones, tales como hipertiroidismo secundario, calcificación del tejido blando, osteodistrofia, hipercalcemia, reducción del hiperparatiroidismo, morbilidad o mortalidad cardiovascular, osteodistrofia renal y/o calcifilaxia.

45 Las composiciones usadas en la presente invención pueden desarrollarse usando un proceso que comprende las etapas de producir un material de hierro férrico y ensayarlo para determinar si, o en qué medida, es capaz de unirse a fosfato. A modo de ejemplo, el proceso puede comprender:

- 50 (a) mezclar la solución que comprende Fe^{3+} y ligando de ácido carboxílico (por ejemplo ácido adípico), y cualesquiera ligandos adicionales u otros componentes, en un medio de reacción a un primer pH(A) al que los componentes son solubles;
- (b) cambiar el pH(A) a un segundo pH(B) para hacer que se forme un precipitado sólido o un coloide del material de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando;
- (c) separar, y opcionalmente secar y/o formular, el material sólido de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando producido en la etapa (b).

55 El proceso se desvela en la solicitud de la técnica anterior WO 2008/096130.

A continuación se describirán realizaciones de la presente invención a modo de ejemplo con referencia a las figuras adjuntas y los ejemplos.

60 Breve descripción de las figuras

Figura 1: Evolución de la precipitación de FeOH Ad100 con pH creciente, expresada como el porcentaje de hierro total en la solución de partida. Una fase totalmente precipitada y aglomerada se consigue a pH 4,5.

65 **Figura 2:** (a) Unión de fosfato *in vitro*. Cuando hidróxido de hierro está modificado con ligando tal como se

describe (por ejemplo FeOH Ad100) existe unión de fosfato claramente superior a ferrihidrita sin modificar (Fe(OH)₃) o Renagel (clorhidrato de polialilamina) y al menos equivalencia al eficaz, pero potencialmente tóxico, carbonato de lantano. Además, el ligando seleccionado es ventajoso con otros, por ejemplo histidina, que a diferencia de adipato no causa el marcado incremento de la unión a fosfato (es decir FeOH His100 frente a Fe(OH)₃). Las barras blancas son pH 3 y las barras grises son pH 5. (b) Un segundo ejemplo de unión a fosfato *in vitro*: pH3 (blanco), pH5 (gris) y también a pH 7 (negro). La eficacia de Fe OH Ad100 SiO₂ (es decir FeOH Ad100 modificado con silicato) también se muestra. En ambas figuras (a y b) la solución era fosfato 10 mM y la cantidad de aglutinante usada fue 53,6 mg en un volumen total de 20 ml. En estos experimentos, el aglutinante se expuso en primer lugar al pH más bajo durante 60 minutos, a continuación al uno o varios pH más elevados durante 60 minutos, todo secuencialmente.

Figura 3: El carbonato de lantano parece eficaz solamente donde se produce "pre-acondicionamiento" a pH bajo a diferencia de para FeOHAd100 y FeOH Ad100 SiO₂. Las condiciones experimentales fueron como en la figura 2a/b excepto que los aglutinantes de fosfato se expusieron solamente a la solución de fosfato a pH 5 y no secuencialmente y, por lo tanto, no se produjo pre-acondicionamiento ácido (gástrico) de los aglutinantes a los pH más elevados.

Figura 4: Perfil de disolución para FeOH Ad100 (rombos), FeOHAd100 SiO₂ (triángulos), y ferrihidrita de 2 líneas sin modificar (cuadrados) a pH 1,2. Véase materiales y métodos para una descripción detallada de la metodología.

Figura 5: Tamaño de partícula de FeOHAd100 recién preparado (a); tras el secado (b); y después de molienda básica (c).

Figura 6: Análisis por infrarrojos de FeOH Ad100.

Figura 7: Análisis por infrarrojos de FeOH Ad100 SiO₂.

Figura 8: Análisis por infrarrojos de ferrihidrita sin modificar (Fe(OH)₃) como referencia.

Figura 9: Análisis por infrarrojos de ácido adípico sin modificar como referencia.

Figura 10: a) Las partículas primarias (cristalitos) de FeOH Ad100 se muestran como partículas moteadas, oscuras de 2-3 nm, en una imagen de TEM de alta resolución del polvo, y parecen menos cristalinas que la ferrihidrita sin modificar (no mostrada). b) La estructura similar a ferrihidrita subyacente es evidente a partir de difracción electrónica con separaciones en el plano a 2,5 y 1,5 Å. c) El espectro de EDX muestra que elementos fundamentales de FeOH Ad100 son C, O y Fe con aportaciones menores de Cl (~ 1,4 %), K (~1,2 %), y posiblemente Na. La señal de Cu se debe a la rejilla de soporte.

Figura 11. Excreción de fósforo urinaria media (SEM) (mg en 8 horas) de 13 Voluntarios después de una comida más FeOH Ad100 o placebo.

Figura 12. Unión a fosfato *in vitro* de diversos hidróxidos férricos modificados con ligando. La solución era fosfato 10 mM y la cantidad de aglutinante usado era 214 mg en un volumen total de 80 ml. El aglutinante se expuso en primer lugar al pH más bajo durante 60 minutos y a continuación al uno o varios pH más elevados durante 60 minutos, todos secuencialmente.

Figura 13. Unión a fosfato *in vitro* de diversos oxo-hidróxidos férricos modificados con ligando. Diferentes cantidades de aglutinante se añadieron a una solución de fosfato 10 mM para obtener relaciones molares de fosfato con respecto a hierro de 1:1, 1:3 y 1:10. La unión de fosfato se producía durante 120 minutos a 37 °C.

Figura 14. Unión a fosfato *in vitro* de FeOH Ad100 recuperado usando diferentes métodos de producción. La solución era fosfato 10 mM y la cantidad de aglutinante usada fue 214 mg en un volumen total de 80 ml. El aglutinante se expuso en primer lugar al pH más bajo durante 60 minutos a continuación al uno o varios pH más elevados durante 60 minutos, todos secuencialmente. (ND= No determinado).

Descripción detallada

El ion metálico (M)

La producción y caracterización de materiales sólidos de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificados con ligando se desvela en nuestra solicitud anterior PCT/GB2008/000408 (WO 2008/096130) presentada el 6 de febrero de 2008. Estos materiales, incluyendo aquellos que comprenden hierro férrico (Fe³⁺), que se usan para formar los materiales de unión a fosfato desvelados en el presente documento, pueden representarse mediante la fórmula (M_xLy(OH)_n), donde M representa uno o más iones metálicos. Normalmente, el ion metálico estará presente originalmente en forma de una sal que, en la preparación de los materiales, puede disolverse y a continuación inducirse para formar

co-complejos de poli oxo-hidroxi con ligando (L). En algunas realizaciones, los iones metálicos comprenden sustancialmente hierro férrico (Fe^{3+}), en oposición a una combinación de iones metálicos que están presentes, o los iones metálicos que incluyen hierro en otros estados de oxidación, tales como Fe^{2+} . Preferentemente, parte del ligando usado se integra en la fase sólida a través de unión M-L formal, es decir no todo el ligando (L) está atrapado o adsorbido simplemente en el material a granel. La unión del ion metálico en los materiales puede determinarse usando técnicas analíticas físicas tales como espectroscopia infrarroja donde los espectros tendrán picos característicos de los enlaces entre el ion metálico y el ligando (L), así como picos característicos de otros enlaces presentes en el material tales como M-O, O-H y enlaces en las especies de ligando (L). Los aglutinantes de fosfato desvelados en el presente documento usan hierro férrico (Fe^{3+}) para proporcionar composiciones que son biológicamente compatibles en las condiciones para las que se usan los materiales, por ejemplo para mejorar algunas de las desventajas de las composiciones de unión a fosfato de la técnica anterior que tienden a ser sistémicamente tóxicas o tener propiedades de unión que no son específicas de fosfato.

A modo de antecedentes, es bien conocido en la técnica que óxidos, hidróxidos y oxo-hidróxidos de hierro están compuestos por Fe junto con O y/u OH y se denominan colectivamente en esta patente y se conocen en la técnica como oxo-hidróxidos de hierro. Diferentes oxo-hidróxidos de hierro poseen diferentes estructuras y composiciones elementales que, a su vez, determinan sus propiedades fisicoquímicas (véase Cornell & Schwertmann, *The Iron Oxides Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses*. 2ª ed, 1996, VCH Publishers, New York). Por ejemplo, Akageneita (β - o beta-oxo-hidróxido de hierro) contiene cloruro o fluoruro en su estructura intrínseca y forma cristales en forma de huso o de barra. Maghemita (γ - o gamma-óxido de hierro) contiene sitios deficientes en cationes y normalmente muestra propiedades ferromagnéticas. Este material tiende a producir cristales cúbicos. La ferrihidrita es un ejemplo adicional de un material de oxo-hidróxido de hierro que muestra un nivel más bajo de orden estructural que la akageneita y maghemita y produce cristales esféricos. Los experimentos desvelados en el presente documento demuestran que los aglutinantes de fosfato desvelados en el presente documento, tales como FeOH Ad100, preferentemente tienen una estructura similar a ferrihidrita y preferentemente una estructura coherente con ferrihidrita de 2 líneas. A modo de ejemplo, el experto en la materia puede evaluar si un material tiene una estructura de ferrihidrita de 2 líneas usando una técnica de difracción, preferentemente usando difracción de electrones, una técnica en la que electrones que bombardean una muestra en un microscopio de electrones se dispersan de una manera que refleje el orden interno de la partícula primaria del material, y produzca un espectro que es similar al de ferrihidrita de 2 líneas, en oposición a otras formas de oxo-hidróxido de hierro. Como alternativa o adicionalmente, el tamaño y la morfología de partículas de los aglutinantes de fosfato de la presente invención, cuando se ven con microscopía electrónica, son similares a los de la ferrihidrita de 2 líneas. Sin embargo, debe observarse que aunque a partir de estudios electrónicos, el tamaño, la morfología y la ordenación atómica de la partícula primaria parecen similares a los de ferrihidrita de 2 líneas, el material no es ferrihidrita de 2 líneas, en su lugar una forma modificada con ligando de ésta. Esto es evidente en primer lugar a partir de estudios de unión a fosfato *in vitro* donde los materiales reivindicados en el presente documento muestran de forma coherente y significativa una mejora de la capacidad de unión a fosfato en relación con ferrihidrita de 2 líneas sin modificar. En segundo lugar, estudios de disolución muestran que a un pH ácido, normalmente a o por debajo de pH 1,2, los materiales de la presente invención presentan disolución rápida, un parámetro fisicoquímico que no se observa con ferrihidrita de 2 líneas.

Análogamente, se prefiere que los materiales de la presente invención tengan una capacidad de unión a fosfato significativamente más elevada que la ferrihidrita de 2 líneas en un intervalo de pH que pueden experimentarse de forma postprandial en el tracto gastrointestinal, por ejemplo de pH 3-7. Un ensayo a modo de ejemplo para determinar la unión a fosfato se describe en el ejemplo 2.1 en el que masas iguales de ferrihidrita (por ejemplo 53,6 mg), o de hecho cualquier otro aglutinante usado como comparación, y un aglutinante de fosfato de la presente invención se ensayaron para determinar el porcentaje de fosfato al que son capaces de unirse en condiciones fisiológicas. En general, la masa de los materiales usados en el ensayo puede estar entre 10 mg y 80 mg ambos inclusive en un ensayo de 20 ml. Estos resultados muestran que la ferrihidrita se une a aproximadamente el 30 % de fosfato a partir de una solución de fosfato 10 mM. En contraste, se prefiere que los aglutinantes de fosfato de la presente invención se unan a al menos el 50 % del fosfato, más preferentemente al menos el 60 %, más preferentemente al menos el 70 %, y de la forma más preferente del 80 % al 85 % o más del fosfato, ilustrando las mejoras significativas de las propiedades de los aglutinantes de fosfato de la presente invención en comparación con ferrihidrita sin modificar.

El análisis por infrarrojos muestra que, a diferencia de ferrihidrita de 2 líneas, el material reivindicado en el presente documento muestra unión coherente con la presencia del ligando añadido, concretamente adipato en este ejemplo particular.

En resumen, la estructura de los materiales de unión a fosfato de la presente invención se basa preferentemente en la ferrihidrita de 2 líneas, pero ha sido modificada químicamente de tal manera que tenga propiedades significativamente diferentes y novedosas. Por consiguiente, los materiales de la presente invención pueden describirse como teniendo estructuras que son coherentes con ferrihidrita de 2 líneas, según lo determinado usando imaginología por TEM y/o difracción electrónica (véanse los ejemplos).

Además, a modo de comparación con las composiciones de hierro férrico desveladas en el presente documento, la

presencia de unión formal es un aspecto que ayuda a distinguir los materiales de la presente invención de otros productos tales como "polimaltosa de hierro" (Maltofer) en los que β -oxo-hidróxido de hierro cristalino particulado (akageneita) está rodeado por una envuelta de azúcar formada a partir de maltosa y, por lo tanto, es simplemente una mezcla de oxo-hidróxido de hierro y azúcar a nivel nanométrico (Heinrich (1975); Geisser y Muller (1987); Nielsen et al (1994; patente de Estados Unidos N.º 3.076.798); US20060205691). Además, los materiales de la presente invención son especies poli oxo-hidroxi metálicas modificadas mediante incorporación de ligandos no estequiométricos y no deben confundirse, por lo tanto, con los numerosos complejos metal-ligando que se describen bien en la técnica (por ejemplo, véase WO 2003/092674, WO 2006/037449). Aunque generalmente solubles, dichos complejos pueden precipitarse a partir de solución en el punto de supersaturación, por ejemplo trimaltol férrico, Harvey et al. (1998), WO 2003/097627; citrato férrico, WO 2004/074444 y tartrato férrico, Bobtelsky y Jordan (1947) y, en ocasiones, pueden implicar incluso unión estequiométrica de grupos hidroxilo (por ejemplo, hidróxido sacárido-férrico, patente de Estados Unidos N.º 3.821.192). El uso de grupos hidroxilo para equilibrar el cambio y la geometría de complejos metal-ligando está, por supuesto, bien definido en la técnica (por ejemplo hierro-hidroxi-malato, WO 2004/050031) y no está relacionado con los materiales sólidos de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificados con ligando descritos en el presente documento.

Análogamente, el documento WO 2008/071747 describe un adsorbente para fosfato que contiene gamma-óxido-hidróxido de hierro (maghemita) estabilizado mediante carbohidratos insolubles y solubles. La producción del material descrito en ese documento requiere la presencia de un carbohidrato insoluble, tal como almidón, que solamente actúa como un soporte físico para material y no interactúa significativamente con el oxo-hidróxido de hierro. La producción del material descrito en ese documento también puede incluir una adición opcional de un carbohidrato soluble, tal como sacarosa, en las etapas finales de producción. El único propósito de la adición del carbohidrato soluble descrito en el presente documento es impedir cambios de fase debidos al envejecimiento del material. En contraste, las composiciones de hierro férrico de la presente invención preferentemente tienen una estructura similar a ferrihidrita de 2 líneas y no emplean un carbohidrato insoluble como material de soporte y/o no modifican las propiedades del material de partida usando un carbohidrato soluble.

Sin modificación, las partículas primarias de los materiales usados en el presente documento tienen núcleos de óxido metálico y superficies de hidróxido metálico y en diferentes disciplinas pueden denominarse óxidos metálicos o hidróxidos metálicos. El uso del término 'oxo-hidroxi' u 'oxo-hidróxido' pretende reconocer estos hechos sin ninguna referencia a proporciones de grupos oxo o hidroxi. Por lo tanto, también podría usarse hidroxi-óxido. Tal como se ha descrito anteriormente, los materiales de la presente invención están alterados al nivel de la partícula primaria del oxo-hidróxido metálico con al menos parte del ligando L siendo introducida en la estructura de la partícula primaria, es decir conduciendo a dopaje o contaminación de la partícula primaria por el ligando L. Esto puede contrastarse con la formación de nano-mezclas de oxo-hidróxidos metálicos y una molécula orgánica, tal como complejos sacarídicos de hierro, en los que la estructura de las partículas primarias no está alterada de este modo.

Las partículas primarias de los materiales de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificados con ligando descritas en el presente documento se producen mediante un proceso denominado precipitación. El uso del término precipitación a menudo se refiere a la formación de agregados de materiales que se separan de la solución mediante sedimentación o centrifugado. En este caso, el término "precipitación" pretende describir la formación de cualquier material de fase sólida, incluyendo agregados tal como se ha descrito anteriormente y materiales sólidos que no se agregan sino que permanecen como restos no solubles en suspensión, ya sean o no particulados o nanoparticulados (coloidales o sub-coloidales). Estos últimos materiales sólidos también pueden denominarse sólidos particulados acuosos.

En la presente invención, puede hacerse referencia a los oxo-hidróxido metálicos modificados que tienen estructuras poliméricas que generalmente se forman por encima del pH de precipitación crítico. Tal como se usa en el presente documento, no debe interpretarse que esto indica que las estructuras de los materiales son poliméricas en el sentido estricto de tener una unidad monomérica de repetición regular ya que, tal como ya se había indicado, la incorporación de ligando es, excepto por coincidencia, no estequiométrica. La especie de ligando se introduce en la estructura de fase sólida sustituyendo a grupos oxo o hidroxi, lo que causa un cambio del orden de fase sólida. En algunos casos, por ejemplo la producción de los materiales de hierro férricos ejemplificados en el presente documento, la especie de ligando L puede introducirse en la estructura de fase sólida mediante la sustitución de grupos oxo o hidroxi por moléculas de ligando de una manera que disminuye el orden global en el material de fase sólida. Aunque esto aún produce materiales sólidos de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificados con ligando que en forma general tienen una o más propiedades fisicoquímicas reproducibles, los materiales tienen una naturaleza más amorfa en comparación, por ejemplo, con la estructura del oxo-hidróxido metálico correspondiente. La presencia de una estructura más desordenada o amorfa puede ser determinada fácilmente por el experto en la materia usando técnicas bien conocidas en la técnica. Una técnica a modo de ejemplo es microscopía electrónica de transmisión (TEM). Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución permite que el patrón cristalino del material se evalúe visualmente. Esto puede indicar el tamaño y la estructura de la partícula primaria (tal como espaciado d), dar cierta información sobre la distribución entre material amorfo y cristalino, y mostrar que el material posee una estructura coherente con una estructura similar a ferrihidrita de 2 líneas. Usando esta técnica, es evidente que la química descrita anteriormente incrementa la fase amorfa de los materiales descritos en comparación con materiales correspondientes sin el ligando incorporado. Esto puede ser especialmente evidente usando microscopía

electrónica de transmisión de barrido corregido por aberración en campo oscuro anular gran angular debido al elevado contraste conseguido mientras se mantiene la resolución, permitiendo de este modo que la superficie, así como la masa, de las partículas primarias del material se visualicen.

- 5 La propiedad o característica fisicoquímica reproducible de los materiales de la presente invención dependerá de la aplicación para la que está destinado el material. Ejemplos de las propiedades que pueden ser modularse de forma útil usando la presente invención incluyen: disolución (velocidad, dependencia del pH y dependencia del pM), desagregación, características de adsorción y absorción, reactividad-inercia, punto de fusión, resistencia a la temperatura, tamaño de partícula, magnetismo, propiedades eléctricas, densidad, propiedades de absorción/reflexión de la luz, dureza-blandura, color y propiedades de encapsulación. Ejemplos de propiedades que son particularmente relevantes para el campo de suplementos, agentes de fortalecimiento y terapéuticos minerales son propiedades fisicoquímicas seleccionadas entre uno o más de un perfil de disolución, un perfil de adsorción o una relación elemental reproducible. En este contexto, una propiedad o característica puede ser reproducible si experimentos replicados son reproducibles dentro de una desviación típica de preferentemente $\pm 10\%$, y más preferentemente $\pm 5\%$, y aún más preferentemente dentro de un límite de $\pm 2\%$. En la presente invención, los materiales de unión a fosfato preferentemente tienen propiedades de unión a fosfato y/o perfiles de disolución reproducibles. Además del ensayo de unión a fosfato fisiológico descrito anteriormente y ejemplificado en la sección 2.1, propiedades adicionales de los materiales de la presente invención, tales como afinidad o capacidad de unión a fosfato, o perfiles de disolución, también pueden determinarse usando técnicas desveladas en el presente documento, véase por ejemplo las secciones 2.2 y 3. En realizaciones preferidas, la capacidad (K2) de los aglutinantes de fosfato de la presente invención es al menos 1,5 mmol P/g de aglutinante, más preferentemente al menos 2,0 mmol P/g de aglutinante, y de la forma más preferente al menos 2,5 mmol P/g de aglutinante.

El perfil de disolución de los materiales sólidos de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificados con ligando puede representarse mediante diferentes etapas del proceso, concretamente desagregación y disolución. El término disolución se usa para describir el paso de una sustancia de fase sólida a fase soluble. Más específicamente, la desagregación pretende describir el paso de los materiales de una fase agregada sólida a una fase acuosa que es la suma de la fase soluble y la fase particulada acuosa (es decir fases de solución más suspensión). Por lo tanto, el término disolución en oposición a la desagregación representa más específicamente el paso de cualquier fase sólida (agregada o acuosa) a la fase soluble.

El ligando (L)

En la especie de poli oxo-hidroxi ion metálico modificado con ligando en fase sólida representada mediante la fórmula $(M_xLy(OH)_n)$, L representa uno o más ligandos o aniones, tal como inicialmente en su forma metálica protonada o alcalina, que puede incorporarse en el material de fase sólida de poli oxo-hidroxi iones metálicos modificados con ligando. En los materiales descritos en el presente documento, al menos uno de los ligandos es ácido adípico o adipato. Un ligando de ácido carboxílico adicional, o una forma ionizada del mismo (es decir, un ligando de carboxilato) puede estar presente. Preferentemente, el ligando es un ligando de ácido dicarboxílico, y puede estar representado mediante la fórmula $HOOC-R_1-COOH$ (o una forma ionizada de la misma), donde R_1 es un grupo alquilo C_{1-10} , alqueno C_{1-10} o alquino C_{1-10} opcionalmente sustituido. En general, se prefiere el uso de ligandos en los que R_1 es un grupo alquilo C_{1-10} , y más preferentemente es un grupo alquilo C_{2-6} . Sustituyentes opcionales preferidos del grupo R_1 incluyen uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo tal como están presentes en ácido málico. En realizaciones preferidas, el grupo R_1 es un grupo alquilo de cadena lineal. Un grupo más preferido de ligandos de ácido carboxílico incluye ácido adípico (o adipato), ácido glutárico (o glutarato), ácido pimélico (o pimelato), ácido succínico (o succinato), y ácido málico (o malato). Si el ligando de ácido carboxílico está presente como ácido o está parcial o completamente ionizado y presente en forma de un anión carboxilato dependerá de una gama de factores tales como el pH al que se produce y/o se recupera el material, el uso de etapas de tratamiento o formulación postproducción y cómo el ligando se vuelve incorporado en el material de poli oxo-hidroxi iones metálicos. En algunas realizaciones, al menos una proporción del ligando estará presente en la forma de carboxilato dado que el material se recupera normalmente a $pH > 4$ y porque la interacción entre el ligando y el hierro cargado positivamente mejoraría en gran medida mediante la presencia del ion carboxilato cargado negativamente. Para despejar dudas, el uso de ligandos de ácido carboxílico de acuerdo con la presente invención cubre todas estas posibilidades, es decir el ligando presente como un ácido carboxílico, en una forma no ionizada, en una forma parcialmente ionizada (por ejemplo, si el ligando es un ácido dicarboxílico) o completamente ionizada como un ion carboxilato, y mezclas de los mismos.

Normalmente, los ligandos están incorporados en los materiales de poli oxo-hidroxi iones metálicos en fase sólida para ayudar en la modificación de una propiedad fisicoquímica del material sólido, por ejemplo en comparación con una especie de ion metálico poli oxo-hidroxilado en el que el uno o varios ligandos están ausentes. En algunas realizaciones de la presente invención, el uno o varios ligandos L también pueden tener cierta capacidad tamponante. Los ejemplos de ligandos que pueden emplearse en la presente invención además de ácido adípico o adipato incluyen:

- ácidos carboxílicos tales como ácido glutárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido pimélico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico o ácido benzoico; aditivos alimentarios tales como

5 maltol, etil maltol o vanilina; 'aniones clásicos' con propiedades de ligando tales como bicarbonato, sulfato y fosfato; ligandos minerales tal como silicato, borato, molibdato y selenato; aminoácidos tales como triptófano, glutamina, prolina, valina, o histidina; y ligandos basados en nutrientes tales como folato, ascorbato, piridoxina o niacina o nicotinamida. Normalmente, los ligandos pueden ser bien reconocidos en la técnica por tener alta
 10 afinidad por cierto ion metálico en solución o por tener solamente baja afinidad o no ser normalmente reconocidos como un ligando por ningún ion metálico dado en absoluto. Sin embargo, se ha descubierto que en materiales de poli oxo-hidroxi iones metálicos, los ligandos pueden tener un papel a pesar de una aparente falta de actividad en solución. Normalmente, se usan dos ligandos de diferentes afinidades por el ion metálico en la producción de estos materiales aunque uno, dos, tres, cuatro o más ligandos pueden ser útiles en ciertas aplicaciones.

15 Para muchas aplicaciones, es necesario que los ligandos sean biológicamente compatibles en las condiciones usadas y generalmente tengan uno o más átomos con un par de electrones solitarios en el punto de reacción. Los ligandos incluyen aniones, ligandos débiles y ligandos fuertes. Los ligandos pueden tener cierta capacidad tamponante intrínseca durante la reacción. Sin desear quedar ligados a una explicación particular, los inventores creen que los ligandos tienen dos modos de interacción:

20 (a) sustitución de grupos oxo o hidroxí y, por lo tanto, incorporación con un carácter ampliamente covalente dentro del material y (b) adsorción inespecífica (formación del par de iones). Estos dos modos probablemente se refieren a diferentes afinidades metal-ligando (es decir ligandos fuertes para el primero y ligandos/aniones débiles para el último). Existen ciertos indicios en el actual trabajo de los inventores de que los dos tipos de ligando son sinérgicos en la modulación de las características de disolución de los materiales y, quizás, por lo tanto, en la determinación de otras características del material. En este caso, se usan dos tipos de ligando y al menos uno (tipo (a)) es demostrable que muestra unión a metal dentro del material. La eficacia del ligando,
 25 probablemente de forma especial para ligandos del tipo (b), puede estar afectada por otros componentes del sistema, particularmente electrolito.

30 La relación del uno o varios iones metálicos con el uno o varios ligandos (L) es también un parámetro del material de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando, en fase sólida que puede modificarse de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento para modificar las propiedades de los materiales. Generalmente, las relaciones útiles de M:L estarán entre 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1 y 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:10.

Producción y procesamiento de los aglutinantes de fosfato

35 Generalmente, los aglutinantes de fosfato de la presente invención pueden producirse mediante un proceso que comprende:

40 (a) mezclar la solución que comprende Fe^{3+} y un ligando de ácido carboxílico, y opcionalmente cualesquiera ligandos u otros componentes adicionales, en un medio de reacción a un primer pH(A) al que los componentes son solubles;
 (b) cambiar el pH(A) a un segundo pH(B) para hacer que se forme un precipitado sólido o un coloide del material de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando;
 (c) separar, y opcionalmente secar y/o formular, el material sólido de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando producido en la etapa (b).
 45

50 Ejemplos de condiciones que pueden emplearse incluyen lo siguiente, usar un primer pH(A) que es menor que 2,0 y el segundo pH(B) que está entre 3,0 y 12,0, preferentemente entre 3,5 y 8,0, y más preferentemente entre 4,0 y 6,0, y llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente (20-25 °C). En general, se prefiere que en la etapa (a), la solución contenga de 20 a 100 mM de Fe^{3+} y de 50 a 250 mM de un ligando de ácido carboxílico adecuado, y más preferentemente aproximadamente 40 mM de Fe^{3+} y aproximadamente 100 mM del ligando. Un ligando preferido es ácido adipico.

55 La separación de un material candidato puede venir seguida a continuación por una o más etapas en las que se caracteriza o ensaya el material. A modo de ejemplo, el ensayo del material de unión a fosfato puede llevarse a cabo *in vitro* o *in vivo* para determinar una o más propiedades del material, de la forma más notable su perfil de disolución y/o una o más propiedades de unión a fosfato. Como alternativa o adicionalmente, el proceso puede comprender alterar químicamente, por ejemplo a través de un proceso de valoración cuantitativa, o físicamente, por ejemplo a través de un proceso de micronización, el tamaño de partícula final de la composición de hierro férrico y/o someter al aglutinante de fosfato de hierro férrico a una o más etapas de procesamiento adicionales en transición a la producción de una composición final, por ejemplo para administración a un sujeto. Los ejemplos de etapas
 60 adicionales incluyen:

65 lavado, centrifugado, filtración, secado por pulverización, liofilización, secado al vacío, secado en horno, diálisis, molienda, granulación, encapsulado, formación de comprimidos, mezcla, compresión, nanodimensionamiento y micronización.

En algunos aspectos, pueden llevarse a cabo etapas adicionales entre la producción inicial del material y cualquier etapa posterior en la que se formule como un medicamento. Estas etapas de modificación post-producción adicionales pueden incluir la etapa de lavar el material, por ejemplo con agua o una solución que contiene un ligando adicional tal como nicotinamida, que los inventores han descubierto que elimina impurezas o sustituye a un ligando incorporado con el ligando adicional, incrementando de este modo el contenido de Fe^{3+} del material y su capacidad de unión a fosfato y/o proporcionando al material una o más propiedades adicionales debido a la presencia del ligando adicional. El efecto de esto se demuestra en los ejemplos y se describe adicionalmente en la sección a continuación.

10 *Grupos hidroxí y oxo*

La presente invención puede emplear cualquier manera de formar iones hidroxí a concentraciones que pueden proporcionar grupos superficiales hidroxí y formación de puentes oxo en la formación de estos materiales poli oxo-hidroxí. Los ejemplos incluyen soluciones tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y bicarbonato sódico, que se añadirían para incrementar el [OH] en una mezcla ML, o soluciones de ácidos tales como ácidos minerales o ácidos orgánicos, que se añadirían para reducir el [OH] en una mezcla ML.

Las condiciones usadas para producir las composiciones de unión a fosfato de la presente invención pueden diseñarse a medida para controlar la naturaleza fisicoquímica del precipitado, o ayudar de otro modo en su recogida, recuperación o formulación con uno o más excipientes. Esto puede implicar inhibición intencionada de aglomeración, o las etapas de secado o trituración usadas, para afectar posteriormente a las propiedades del material. Sin embargo, éstas son variables generales para cualquier sistema de este tipo para extracción de sólidos de una fase en solución. Después de la separación del material precipitado, éste puede secarse opcionalmente antes del uso o formulación adicional. El producto seco puede, sin embargo, retener algo de agua y estar en forma de un material de poli oxo-hidroxí iones metálicos, modificado con ligando, fase sólida hidratada. Será evidente para los expertos en la materia que en cualquiera de las etapas descritas anteriormente para recuperación de la fase sólida, pueden añadirse excipientes que se mezclan con el material de poli oxo-hidroxí iones metálicos, modificado con ligando pero no modifican la partícula primaria y se usan con la intención de optimizar la formulación para la función pretendida del material. Los ejemplos de estos podrían ser, glucolípidos, fosfolípidos (por ejemplo fosfatidilcolina), azúcares y polisacáridos, alcoholes de azúcar (por ejemplo glicerol), polímeros (por ejemplo polietilenglicol (PEG)) y ácido taurocólico.

En otras realizaciones, pueden estar incluidos ligandos adicionales en la reacción para producir los materiales de poli oxo-hidroxí iones metálicos, modificados con ligando, de modo que estos ligandos se vuelvan incorporados en el material. Los ejemplos de ligandos que pueden estar incluidos de esta manera incluyen inhibidores de la captación de fosfato y/o una sustancia capaz de proporcionar propiedades terapéuticas o fisiológicas adicionales tales como protección de la mucosa intestinal, por ejemplo para mejorar potenciales efectos secundarios gástricos que pueden producirse con la administración del material de unión a fosfato a un sujeto. Como alternativa o adicionalmente, un inhibidor de la captación de fosfato y/o una sustancia capaz de mejorar efectos secundarios gástricos puede formularse en una composición con el material sólido de poli oxo-hidroxí iones metálicos, modificado con ligando, es decir mezclado con el material tal como se describe en la sección a continuación.

A modo de ilustración, los inhibidores de la captación de fosfato son bien conocidos en la técnica e incluyen nicotinamida, niacina o los inhibidores descritos en los documentos US 2004/0019113, US 2004/0019020 y WO 2004/085448. Los ejemplos de sustancias capaces de mejorar efectos secundarios gástricos incluyen retinol y/o riboflavina, véase Ma et al., J. Nutr. Sci., 138(10): 1946-50, 2008.

Formulaciones y usos

Los materiales de fase sólida de la presente invención pueden formularse para uso como materiales de unión a fosfato y pueden usarse para tratar hiperfosfatemia, *in vitro* y/o *in vivo*. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden comprender, además de uno o más de los materiales de fase sólida de la invención, un excipiente, vehículo, tampón, estabilizante u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia. Dichos materiales deben ser no tóxicos y no deben interferir significativamente en la eficacia de los materiales de fase sólida para la aplicación en cuestión.

La naturaleza precisa del vehículo u otro componente puede estar relacionada con la manera o vía de administración de la composición. Estas composiciones pueden administrarse mediante una gama de vías de administración que incluyen, aunque sin limitarse a: administración gastrointestinal, especialmente administración por vía oral y nasogástrica; administración parenteral, incluyendo inyección; o mediante implante en sitios específicos, incluyendo protésicos que pueden usarse para este fin o principalmente para otro fin pero presentan este beneficio. Las composiciones descritas en el presente documento también pueden emplearse para eliminar fosfato de alimentos antes del consumo o para eliminar selectivamente fosfato de fluidos de diálisis, plasma y sangre completa. En particular, las composiciones pueden usarse en fluidos de diálisis para mejorar la eliminación de fosfato durante procesos de hemodiálisis. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en un comprimido, cápsula, polvo, gel, forma líquida, sustancia para espolvorear o un alimento adecuado. Un

comprimido puede incluir un vehículo sólido tal como gelatina o un adyuvante. Las cápsulas pueden tener propiedades especializadas tales como revestimiento entérico. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente incluyen un vehículo líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido o glicoles tales como etileglicol, propilenglicol o polietileglicol pueden estar incluidos. Donde el material sólido de poli oxo-hidroxi ion férrico, modificado con ligando de la presente invención necesita mantenerse en forma sólida, por ejemplo para controlar la administración de un componente del material, puede ser necesario seleccionar componentes de la formulación en consecuencia, por ejemplo donde se realiza una formulación líquida del material. Donde el material se administra con un alimento, los componentes de la formulación se seleccionarán para ser compatibles con el material aglutinante de fosfato y para proporcionar propiedades fisicoquímicas y organolépticas adecuadas.

Para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o inyección en el sitio del problema, el principio activo estará en forma de una solución o suspensión acuosa aceptable por vía parenteral que está libre de pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuadas. Los expertos en la materia son muy capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de Ringer con lactato. Pueden estar incluidos conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, según se requiera.

Los materiales y composiciones usadas de acuerdo con la presente invención que se deben administrar a un individuo se administran preferentemente en una "cantidad profilácticamente eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" (según pueda ser el caso, aunque la profilaxis puede considerarse terapia), siendo esto suficiente para mostrar beneficio para el estado clínico del individuo. La cantidad real administrada, y la velocidad y la evolución temporal de la administración, dependerán de la naturaleza y gravedad de lo que está siendo tratado. A modo de ejemplo, aglutinantes de fosfato de la presente invención pueden administrarse en cantidades entre aproximadamente 1 y 20 g/día por paciente, más preferentemente entre aproximadamente 2 y 10 g/día por paciente y de la forma más preferente de 3 a 7 g/día por paciente. La prescripción del tratamiento, por ejemplo decisiones sobre dosificación, etc., está dentro de la responsabilidad de facultativos generales y otros médicos, y normalmente tiene en cuenta el trastorno a tratar, el estado del paciente individual, el sitio de administración, la vía de administración y otros factores conocidos por los facultativos. Lo ejemplos de las técnicas y protocolos mencionados anteriormente pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edición, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins. Una composición puede administrarse en solitario o en combinación con otros tratamientos, simultánea o secuencialmente, dependiendo de la afección a tratar.

Los aglutinantes de fosfato desvelados en el presente documento pueden emplearse para el tratamiento de hiperfosfatemia. Esta afección a menudo surge en nefropatía, especialmente en pacientes que experimentan hemodiálisis y/o pacientes que tienen nefropatía crónica o terminal. Tal como se ha mencionado en la introducción, las actuales terapias para hiperfosfatemia adolecen de una serie de graves desventajas, de la forma más significativa que las composiciones de la técnica anterior tienen modos de acción inespecíficos no restringidos a fosfato o causan efectos secundarios o tienen problemas de seguridad a largo plazo.

Las afecciones que pueden tratarse con las composiciones de la presente invención incluyen niveles elevados de fósforo en plasma, hiperfosfatemia que surge de cualquier nivel de insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, y/o nefropatía terminal, incluyendo afecciones que requieren hemodiálisis. La gestión clínica de estas afecciones usando la presente invención puede ayudar a mejorar complicaciones asociadas con estas afecciones, tales como hipertiroidismo secundario, calcificación del tejido blando, osteodistrofia, hipercalcemia, reducción del hiperparatiroidismo, morbilidad o mortalidad cardiovascular, osteodistrofia renal y/o calcifilaxia.

Materiales y métodos

50 *Ensayo de unión a fosfato in vitro*

a) Unión a fosfato a concentración fisiológica

Una solución que contenía fosfato 10 mM, una concentración fisiológicamente relevante, y NaCl al 0,9 % se ajustó a pH 3, pH 5 y finalmente pH 7. La masa de aglutinante se mantuvo constante. El porcentaje de unión a fosfato se calculó de acuerdo con:

$$\text{Unión a fosfato} = (1 - ([P]_{t0} - [P]_{ti})/[P]_{ti}) \times 100$$

60 Donde $[P]_{t0}$ es la concentración de fósforo en la solución inicial y $[P]_{ti}$ es la concentración de fósforo en el filtrado en diferentes puntos temporales.

b) Isotermas de Langmuir

65 Las isotermas de Langmuir se obtuvieron usando la misma metodología que en Autissier et al. (2007), excepto que las soluciones *in vitro* también contenían NaCl al 0,9 % para hacer que el ensayo simulara mejor condiciones

fisiológicas. Estas isotermas de Langmuir se generaron a pH 5 y las condiciones experimentales fueron similares a aquellas en "Unión a fosfato a concentración fisiológica" excepto que la masa de aglutinantes se modificó de 13,4 a 80,4 mg.

5 *Ensayo de digestión gastrointestinal in vitro*

Una cantidad de los materiales sólidos de poli oxo-hidroxi ion férrico, modificado con ligando, u oxo-hidróxido férrico sin modificar, equivalente a 60 mg de hierro elemental, se añadió a una solución gástrica (estómago) sintética (50 ml de 2 g/l de NaCl, HCl 0,15 M y 0,3 mg/ml de pepsina porcina) y se incubó a 37 °C durante 30 minutos con agitación radial. A continuación, se añadieron 5 ml de la mezcla gástrica resultante a 30 ml de solución duodenal sintética (que contenía 10 g/l de pancreatina y 2 g/l de NaCl en tampón bicarbonato 50 mM pH 9,5). El volumen final fue 35 ml y el pH final fue 7,0. La mezcla se incubó a 37 °C durante 60 min con agitación radial. Se recogieron alícuotas homogéneas (1 ml) en diferentes puntos temporales durante el proceso y se centrifugaron a 13.000 rpm durante 10 minutos para separar las fases agregada y acuosa disgregada. El sobrenadante se analizó para el contenido de hierro mediante ICPOES. Al final del experimento, la solución restante se centrifugó a 4.500 rpm durante 15 min y el sobrenadante se analizó para el contenido de Fe mediante ICPOES. La masa de material restante (es decir el sedimento húmedo) se registró. Se añadió HNO₃ concentrado a este sedimento húmedo y la nueva masa se registró. Los tubos se dejaron a temperatura ambiente hasta que todo el sedimento se disolvió y se recogió una alícuota para análisis por ICPOES para determinar la cantidad de hierro que no se disgrega/disuelve. La cantidad de partida de hierro se calculó a partir del hierro en el sedimento húmedo más el hierro en el sobrenadante.

Para diferenciar entre hierro soluble y hierro particulado acuoso en el sobrenadante, en cada punto temporal, esta fracción también se ultrafiltró (membrana de polietersulfona Vivaspín de 3.000 Da de límite de peso molecular, Cat. VS0192, Sartorius Stedium Biotech GmbH, Goettingen, Alemania) y se analizó de nuevo mediante ICPOES.

25 *Análisis por espectrometría de emisión óptica con plasma de acoplamiento inductivo (ICPOES)*

Los contenidos de hierro y fósforo de soluciones o sólidos (incluyendo sólidos húmedos) se midieron usando un JY2000-2 ICPOES (Horiba Jobin Yvon Ltd., Stanmore, Reino Unido) a la longitud de onda específica de hierro de 259,940 nm, y a las longitudes de onda de fósforo de 177,440 y/o 214,914 nm. Las soluciones se diluyeron en ácido nítrico al 1-7,5 % antes del análisis mientras que los sólidos se digirieron con HNO₃ concentrado. El porcentaje de hierro en solución o fase sólida se determinó mediante la diferencia entre el contenido de hierro de partida y el hierro en la fase soluble o el hierro en la fase sólida dependiendo del ensayo.

35 *Determinación del tamaño de partícula*

La distribución por tamaño de partículas de dimensiones micrométricas se determinó usando un Mastersizer 2000 con una unidad de dispersión Hydro- μ P (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Reino Unido) y de partículas de dimensiones nanométricas se determinó con un Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Reino Unido). Las mediciones del Mastersizer no requerían pretratamiento de muestras, mientras que el centrifugado fue necesario para eliminar grandes partículas antes de las mediciones del Zetasizer.

Análisis por infrarrojos (IR)

45 Se recogieron espectros de IR usando un accesorio DurasampIR diamond ATR con un espectrómetro Nicolet Avatar 360 con un intervalo de longitud de onda de 4000-650 cm⁻¹ y resolución de 4 cm⁻¹. Los análisis fueron llevados a cabo por ITS Testing Services (Reino Unido) Ltd Sunbury on Thames, Reino Unido.

50 *Microscopía electrónica de transmisión y análisis por dispersión de energía de rayos X (EDX)*

Se analizaron muestras de polvo dispersando en primer lugar el polvo en metanol y a continuación moldeando gota a gota sobre películas de soporte de TEM de carbono holey estándar. Los análisis fueron llevados a cabo por el Institute for Materials Research, University of Leeds, Reino Unido.

55 *Estudio exploratorio humano para evaluar la unión a fosfato de FeOH Ad100* Como parte de un estudio que evalúa marcadores de daño oxidativo y estado antioxidante después de la suplementación oral con hierro, se llevó a cabo un estudio para determinar si podía observarse unión al fosfato de la dieta (PO₄) para aglutinantes de fosfato de la presente invención (893 mg) cuando se administraban con una comida (que contenía 781,5 mg de fósforo (P)). En resumen, 13 voluntarios, recibieron, cada uno, un desayuno rico en P en 3 ocasiones con placebo o el aglutinante de fosfato o sulfato ferroso - siendo administrados estos en orden aleatorio. Se recogió orina antes de la comida (muestra de orina instantánea), a las 0-3 horas después de la comida (se espera poco o ningún fosfato urinario derivado de la comida) y a las 3-8 horas después de la comida (se espera que se excrete \approx 45 % de fosfato absorbido que se derivaba de la comida).

65

Resultados

1. Producción de aglutinante de fosfato

5 En sentido amplio, los aglutinantes de fosfato descritos en el presente documento se produjeron neutralizando total, o parcialmente, una solución ácida, normalmente a $\text{pH} < 2,5$, que contenía, al menos, férrico soluble y uno o más ligandos. Posteriormente, se formó un material de oxo-hidróxido modificado con ligando una vez que se alcanzó un pH adecuado, normalmente a $\text{pH} > 3,5$, que podría recuperarse usando una gama de estrategias (por ejemplo centrifugado). Nótese que la producción de aglutinantes de fosfato descritos anteriormente no incluye ninguna
10 modificación post-producción, tal como lavado.

1.1 FeOH Ad100

15 A un vaso de precipitados de 500 ml que contenía 400 ml de ddH₂O, se le añadieron 4,5 g de KCl y 7,3 g de ácido adípico. La mezcla se agitó hasta que todos los componentes se disolvieron. A continuación, se añadieron 100 ml de una solución de hierro férrico (200 mM de FeCl₃·6H₂O, 1,7 ml de HCl conc. en 100 ml de ddH₂O). La concentración final de hierro en la solución fue de 40 mM y el KCl fue del 0,9 % p/v. El pH de la solución final a la que se añadió hierro férrico está generalmente por debajo de < 2 y habitualmente de aproximadamente 1,5. A esta mezcla, se le
20 añadió NaOH gota a gota (a partir de una solución de NaOH 5 M preparada en ddH₂O) con agitación constante hasta $\text{pH} 4,5 \pm 0,2$ (véase la figura 1). El proceso se llevó a cabo a temperatura ambiente (20 - 25 °C). La solución se centrifugó a continuación y el aglomerado se secó al aire en un horno a 45 °C. El material secó se molió a mano o se micronizó con un molino de bolas.

1.2 FeOH Ad100 SiO₂

25 El procedimiento para producir FeOH Ad100 SiO₂ era el mismo que para FeOH Ad100 excepto que se usó una solución de silicato sódico (SiO₂·NaOH) en lugar de NaOH para elevar el pH . Esta solución contiene el 27 % de Si.

1.3 FeOH Glutaric100 (ejemplo de referencia)

30 El procedimiento para producir FeOH Glutaric100 era el mismo que para FeOH Ad100 excepto que se usaron 6,6 g de glutárico en lugar de ácido adípico y se añadió NaOH hasta que se alcanzó un $\text{pH} 5,0 \pm 0,2$.

1.3 FeOH Pimelic100 (ejemplo de referencia)

35 El procedimiento para producir FeOH Pimelic100 era el mismo que para FeOH Ad100 excepto que se usaron 8,0 g de pimélico en lugar de ácido adípico y se añadió NaOH hasta que se alcanzó un $\text{pH} 4,2 \pm 0,2$.

2. Unión a fosfato in vitro

40

2.1 Unión a P a concentración fisiológica

Es bien conocido que el óxido de hierro se une a fosfato. Por ejemplo, después de incubación a $\text{pH} 3$ durante 60 minutos y a continuación $\text{pH} 5$ durante 60 minutos, 54 mg de ferrihidrita se unirán a aproximadamente el 30 % de
45 fosfato de una solución de 20 ml de fosfato 10 mM (figura 2a). A pequeña escala, esto puede imitar condiciones fisiológicas en el uso de aglutinantes de fosfato. Una cantidad preferida de unión es ≈ 50 % en condiciones idénticas a las vistas para el aglutinante de fosfato comercial Renagel, clorhidrato de polialilamina (figura 2a/b). Una cantidad aún más preferida es el 70-85 % en condiciones idénticas, tal como se ve en el agente de unión a fosfato de alta afinidad carbonato de lantano (figura 2a/b). FeOHAd100 y FeOHAd100 SiO₂ alcanzan una unión a fosfato del 80-85
50 % de unión en estas condiciones (figura 2a/b) ilustrando una modificación beneficiosa significativa en relación con ferrihidrita en solitario. En la figura 2a y la 2b, las barras blancas se refieren a experimentos llevados a cabo a $\text{pH} 3$ y las barras grises a $\text{pH} 5$, y las barras negras son a $\text{pH} 7$ (en la figura 2b solamente), y en todos los casos el aglutinante se expuso en primer lugar al pH más bajo durante 60 minutos y a continuación al uno o varios pH más elevados durante 60 minutos, todos secuencialmente.

55

Curiosamente, cuando cambiaron las condiciones de ensayo de modo que la exposición del aglutinante se realizó más directamente a la solución a $\text{pH} 5$ durante 1 hora, pero sin 'pre-acondicionamiento' a $\text{pH} 3$ durante 1 hora, la unión a fosfato cayó bruscamente para carbonato de lantano del 70-85 % (figura 2) a ≈ 30 % (figura 3). En contraste, la unión a fosfato por FeOHAd100 y FeOHAd100 SiO₂ cayó solamente del 80-85 % (figura 2) al 65-75 % (figura 3),
60 indicando unión superior por el último aglutinante en condiciones que pueden existir fisiológicamente (por ejemplo pH gástrico postprandial). En el contexto de la superioridad, merece también la pena observar que el carbonato de lantano puede ser tóxico y Renagel es un aglutinante inespecífico.

65

2.2 Gráficos de Langmuir - Determinación de afinidad y capacidad

Se comparó además las capacidades de unión a fosfato de FeOH Ad100, FeOH Ad100 SiO₂ y lantano usando

isotermas de Langmuir. La ecuación de Langmuir relaciona la adsorción de moléculas sobre una superficie sólida con una concentración y se adaptó para determinar la afinidad y capacidad de los aglutinantes de fosfato indicados anteriormente:

$$\frac{C}{C_{ad}/m} = \frac{1}{K_2} C + \frac{1}{K_1 K_2}$$

$$y = a \cdot x + b$$

5

C = concentración de adsorbato sin unir en mM

C_{ad}/m = mmol de adsorbato unido por g de aglutinante

K1 = afinidad; K2 = capacidad

- 10 No fue posible determinar estos valores para Renagel, dado que su baja afinidad requería una concentración de fosfato mayor que la concentración fisiológicamente relevante (10 mM) que se ensayó en este experimento. Se generaron isotermas de Langmuir a pH 5 y las condiciones experimentales fueron similares a aquellas en la figura 2a/b, excepto que la masa de aglutinantes se modificó de 13,4 a 80,4 mg. Los resultados se muestran en la tabla a continuación y demuestran que la afinidad es similar para los tres compuestos, pero la capacidad es inferior para
- 15 carbonato de lantano.

Aglutinante de fosfato	K1 (afinidad)	K2 (capacidad)
FeOH Ad100	1,5	3,4
FeOH Ad100 SiO ₂	1,4	2,9
Carbonato de lantano	1,6	1,0

3. Disolución gastrointestinal in vitro

- 20 Aunque la capacidad de unión a fosfato proporciona un ejemplo de cómo la ferrihidrita ha sido modificada en el presente documento para alterar sus propiedades fisicoquímicas, un segundo ejemplo es con el perfil de disolución a pH muy ácido. A pH 1,2, el hierro en FeOHAd100 y FeOH Ad100SiO₂ se disuelve rápidamente, mientras que el procedente de ferrihidrita sin modificar se disuelve lentamente. Para aplicación beneficiosa FeOHAd100 y FeOH Ad100SiO₂ se ingerirán con comida y permanecerán mucho tiempo particulados a pH postprandiales (pH>2,5), pero
- 25 estos datos de disolución de laboratorio se muestran simplemente para ilustrar que los agentes reivindicados difieren marcadamente de la ferrihidrita (figura 4).

4. Determinación del tamaño de partícula

- 30 La figura 5 muestra que los agentes reivindicados en el presente documento tienen un diámetro de partícula agregada que abarca de 10 a 100 μm con una mediana del diámetro de aproximadamente 40 μm (a); tras el secado el intervalo se incrementa (b), especialmente a tamaños más grandes (mediana entonces > 100 μm) pero puede restaurarse con molienda básica por ejemplo (c) o incluso reducirse adicionalmente con micronización o nanodimensionamiento (no mostrado).

35

5. Caracterización química

5.1 Caracterización por IR

- 40 Los espectros infrarrojos de FeOH Ad100 (figura 6) y FeOH Ad100 SiO₂ (figura 7) se obtuvieron y mostraron la presencia de dos bandas a 1583-1585 cm⁻¹ y 1524-1527 cm⁻¹. Éstas están ausentes en ferrihidrita sin modificar (figura 8) o ácido adípico (figura 9) e indican la presencia de ciertos enlaces entre el grupo carboxilato del ácido adípico (a 1684 cm⁻¹) y un catión, que puede incluir hierro en los materiales FeOH Ad100 y FeOH Ad100 SiO₂.

5.2 TEM

FeOH Ad100

- 50 La difracción electrónica dio 2 anillos difusos (espaciamentos en el plano a 2,5 y 1,5 Angstroms respectivamente); estos son diagnósticos de la presencia de una estructura similar a ferrihidrita (figura 10b). Todas las demás formas de óxido de hierro tales como Akageneita (β- o beta-oxo-hidróxido de hierro) o maghemita (γ- o gamma-óxido de hierro) dieron separaciones en el plano completamente diferentes (véase Cornell & Schwertmann, The Iron Oxides Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses. 2ª ed, 1996, VCH Publishers, Nueva York).

- 55 La composición general mediante EDX muestra la presencia de niveles bajos de Na, Cl y K con niveles significativos de Fe, O y C (figura 10c). La cantidad de C es mayor de lo que puede atribuirse a la película de soporte de carbono, y se concluye que este C adicional es de ácido adípico. Imágenes de gran aumento indican una estructura moteada cuando los puntos más oscuros de 2-3 nm indican un tamaño de grano primario (figura 10a). Esta estructura aún es

coherente con ferrihidrita de 2 líneas (Janney et al, 2000), aunque en general es más desordenada que la ferrihidrita de 2 líneas sin modificar. Por lo tanto, los materiales de unión a fosfato descritos en el presente documento son partículas aglomeradas con una estructura similar a ferrihidrita de un tamaño de cristalito primario de 2-3 nm y que contiene Fe, O y C, y niveles bajos de Cl, Na y K. Estas son, por lo tanto, estructuras modificadas con ligando que conducen a algunas propiedades marcadamente diferentes y, con respecto a unión a fosfato, beneficiosas en comparación con ferrihidrita en solitario.

6. Estudio humano exploratorio para evaluar la unión a fosfato de FeOH Ad100

Como parte de un estudio que evalúa marcadores de daño oxidativo y estado antioxidante después de la suplementación oral con hierro, se llevó a cabo un estudio para determinar si podría observarse unión a fosfato de la dieta (PO₄) para aglutinantes de fosfato de la presente invención (893 mg) cuando se administraban con una comida (que contenía 781,5 mg de fósforo (P)). Este estudio se usó para ensayar la hipótesis de que la excreción de fosfato urinario será mayor en un periodo de placebo que en el periodo de aglutinante de fosfato y esto se ensayó usando un test T para datos emparejados unilateral.

En primer lugar, después de la ingestión del desayuno en solitario (es decir solamente con placebo), la excreción urinaria de fósforo, corregida para concentración de creatinina, se usó para identificar el periodo en el que se produjo un incremento de la concentración de fosfato excretado. Esto se observó a las 3-8 horas postingestión de la comida tal como se anticipó (no se muestran los datos). A continuación, en el punto temporal a las 3-8 horas, la excreción de fósforo se comparó después del desayuno más placebo frente a desayuno más tratamiento con un aglutinante de la presente invención, y se observó una diferencia de 49,4 mg de fósforo en la excreción (p = 0,01; figura 11).

Para proporcionar algún contexto alrededor de estas figuras, los datos *in vivo* para unión a fósforo de un material de la presente invención se compararon con la bibliografía conocida. Los cálculos sugieren que el aglutinante de la presente invención, en estas condiciones dietéticas, se une a 514 mg PO₄ por g de aglutinante, una vez que los datos urinarios se extrapolan de 8 h a 24 h de excreción y el fósforo se convierte en fosfato. Esta extrapolación contabiliza el fosfato adsorbido restante que será excretado durante las siguientes 16 horas y supone el 70 % de absorción intestinal de fosfato desde la comida (Anderson, J.J.B, Watts M.L., Garner, S.A., Calvo, M.S., y Klemmer, P.J. Phosphorus. En: Bowman, B., and Russell, R., ed. Present Knowledge in Nutrition, 9ª ed. ILSI Press, 2006). Esto se compara con valores *in vivo* conocidos para clorhidrato de sevelámero de 262 mg de fosfato por g de aglutinante (Sherman RA: Seminars in dialysis - Vol. 20(1), 2007, 16-18).

Debe observarse también que la comida usada en el presente documento es, intencionadamente, extremadamente rica en P (para permitir que se observe un movimiento del P urinario), pero, por lo tanto, no representa ingestas de P típicas a partir de una única comida por pacientes renales. Por lo tanto, en condiciones más típicas, el porcentaje de P al que se une un aglutinante de fosfato de la presente invención (o de hecho cualquiera de los aglutinantes) será mayor.

7. Experimentos comparativos adicionales con diferentes ligandos (ejemplo de referencia)

Materiales de unión a fosfato de la presente invención adicionales que incluyen una gama de diferentes ligandos de ácido carboxílico (ácido pimélico y ácido glutárico) se prepararon y se compararon con materiales que comprenden otros tipos de ligando. Estos resultados se resumen en la figuras 12 y 13 y muestran que los ligandos de ácido carboxílico mejoraban la capacidad de unión a fosfato del material de partida, mientras que otros tipos de ligando no tenían ningún efecto sobre la capacidad de unión a fosfato de FeOH o incluso la reducían (véase FeOH-MOPS 50 y FeOH Boric 50).

8. Creación de modelos de la carga de pastillas

Una desventaja fundamental de los tratamientos terapéuticos actuales para la eliminación de fosfato es la carga de pastillas aplicada sobre los pacientes, donde la necesidad de ingerir grandes cantidades de pastillas afecta de forma adversa a los efectos secundarios y el cumplimiento terapéutico del paciente. Por consiguiente, la carga de pastillas para algunos de los materiales ejemplificados se comparó con Renagel y Fosrenol usando un modelo matemático basado en datos *in vitro* y condiciones gastrointestinales típicas, tales como pH, concentración de fósforo dietético promedio en condiciones clínicas, y aniones competidores, y los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Tabla: Carga de pastillas para FeOH Ad100, Renagel y Fosrenol.

Producto	Pastillas/ día	Dosificación de mantenimiento típica (g/día)		Administración	Comentarios
		Producto formulado	Sustancia activa		
FeOH Ad100 ^a	3	3,6 ^b	3,3	Comprimido o cápsula	Buen perfil de tolerabilidad esperado

Renagel ^c	9	7,1	6,5	Comprimidos recubiertos de película	Baja especificidad de fosfato y por lo tanto efectos secundarios impredecibles
Fosrenol ^c	3	6,2 ^d	2,9	Los comprimidos deben masticarse	Preocupaciones de toxicidad significativas
FeOH Ad100-KCl+lavado ^e	3	3,1 ^b	2,8	Comprimido o cápsula	Buen perfil de tolerabilidad esperado

^a Valores estimados a partir del modelo basado en datos *in vitro*; ^b Suponiendo que la formulación añade menos del 10 % en masa como es cierto para Renagel; ^c Datos de la bibliografía; ^d A 3,1 g de pastilla contienen 750 mg de lantano elemental (1,45 g de carbonato de lantano). ^e Valores estimados mediante extrapolación lineal de material sin lavar basados en el incremento del 15 % de unión a fosfato que el lavado produce, véase a continuación para el método de producción.

9. Estrategias pre-formulación: mejora del contenido de hierro

El FeOH Ad100 producido y caracterizado tal como se ha descrito anteriormente se ensayó para determinar el efecto de etapas de procesamiento pre-formulación, tales como lavado. En estos experimentos cloruro potásico, el medio de reacción usado en la producción de los materiales, se eliminó del procedimiento de síntesis (FeOH Ad100 - KCl) y se ha añadido una etapa de lavado del material precipitado (FeOH Ad100 -KCl+lavado). Ambas de estas etapas dieron como resultado un incremento del contenido de hierro en los materiales producidos, véase los resultados en la tabla a continuación.

Tabla: contenido de hierro de FeOH Ad100 recuperado usando diversos métodos de producción.

Producto	Contenido de hierro (mg/100 mg de material)
FeOH Ad100	22,6
FeOH Ad100 -KCl	24,7
FeOH Ad100 -KCl +lavado	29,5

KCl: sin KCl; +lavado: adición de una etapa de lavado Excluir KCl de la síntesis y añadir una etapa de lavado también dio como resultado un incremento en la capacidad de unión a fosfato tal como se muestra en la figura 14.

Cuando se ensayaron FeOH Ad100-KCl y FeOH Ad100-KCl+lavado y se comparó su unión a fosfato en una gama de relaciones de fosfato:aglutinante, los resultados eran coherentes con los mostrados en la figura 14 y confirmaron el incremento de unión a fosfato debido a la etapa de lavado.

10. Sustitución de ligando

También se llevó a cabo trabajo en el que el ácido adípico de FeOH Ad100 se sustituyó por un ligando diferente. Esto consistía en lavar FeOH Ad100 con una solución de nicotinamida (FeOH Ad100 + lavado con nicotinamida) o añadir nicotinamida durante el proceso de precipitación, después de la formación de partículas primarias de FeOH Ad100 (produciendo FeOH Ad100 + aglomeración de nicotinamida en lugar de FeOH Ad100 + aglomeración de adipato). Ambas estrategias dieron como resultado una disminución del contenido de ácido adípico (a continuación) y, aunque había una reducción de la unión a fosfato, estos materiales pueden ser útiles para el tratamiento de hiperfosfatemia combinando unión a fosfato con la liberación de nicotinamida, que se sabe que reduce la captación activa de fosfato en el intestino.

Tabla: Contenido de ácido adípico de FeOH Ad100 recuperado usando diversos métodos de sustitución de ligando. Todos los materiales se produjeron en ausencia de KCl.

Producto	Contenido de ácido adípico (mg/100 mg de material)
FeOH Ad100	70,0
FeOH Ad100 + lavado con nicotinamida	52,9
FeOH Ad100 + aglomeración de nicotinamida	44,3

Referencias:

- US 6.903.235.
- US 6.174.442.
- WO 2007/088343.
- WO 2008/071747.

Autissier V, Damment SJP, Henderson RA: Relative in vitro efficacy of the phosphate binders lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride. *J. Pharm. Sci.*, 96: 2818-2827, 2007.

5 Drits et al., Structural Model for Ferrihydrite. *Clay Minerals*, 28: 185-207, 1993.

Janney et al., Transmission electron microscopy of synthetic 2-and 6-line ferrihydrite, *Clays and Clay Minerals*, 48: 111-119, 2000.

10 Mavrocordatos y Fortin, Quantitative characterization of biotic iron oxides by analytical electron microscopy, *American Mineralogist*, 87: 940-946, 2002.

Pan et al., Electron beam damage studies of synthetic 6-line ferrihydrite and ferritin molecule cores within a human liver biopsy, *Micron*, 37: 403-411, 2006.

15 Michel et al., The Structure of Ferrihydrite, a Nanocrystalline Mineral, *Science*, 316: 1726, 2007.

Cornell y Schwertmann, *The Iron Oxides Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses*. 2nd ed, 1996, VCH Publishers, Nueva York.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia, en donde la composición de hierro férrico es un material sólido de poli oxo-hidroxi iones metálicos, modificado con ligando representado mediante la fórmula $(M_xL_y(OH)_n)$, en la que M representa uno o más iones metálicos que comprenden iones Fe^{3+} , L representa uno o más ligandos que comprenden ácido adípico o una forma ionizada del mismo y OH representa grupos oxo o hidroxilo y en donde el material tiene una estructura polimérica en la que los ligandos L sustituyen de forma no estequiométrica a los grupos oxo o hidroxilo, de modo que parte del ligando se integra en la fase sólida mediante unión metal-ligando (M-L) formal y en donde el material sólido de poli oxo-hidroxi iones metálicos modificado con ligando tiene una o más propiedades fisicoquímicas reproducibles.
2. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ligando comprende un ligando de ácido carboxílico adicional.
3. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el ligando de ácido carboxílico adicional es ácido succínico, ácido málico, ácido glutárico o ácido pimélico, o una forma ionizada de los mismos.
4. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el material tiene una estructura que es coherente con ferrihidrita de 2 líneas.
5. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las una o más propiedades fisicoquímicas reproducibles comprenden un perfil de disolución y/o propiedades de unión a fosfato.
6. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con la reivindicación 5, en la que las propiedades de unión a fosfato comprenden especificidad por fosfato, afinidad por fosfato y/o capacidad de unión a fosfato.
7. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la capacidad de unión a fosfato de 53,6 mg del material es al menos el 50 % del fosfato 10 mM en una muestra a un pH entre 3 y 7, en un volumen de 20 ml.
8. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el material tiene unión M-L demostrable según se determina usando espectroscopía infrarroja.
9. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que M es iones Fe^{3+} .
10. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el paciente que tiene hiperfosfatemia tiene nefropatía, tal como nefropatía crónica, nefropatía terminal, hiperfosfatemia debida a cualquier nivel de insuficiencia renal o insuficiencia renal aguda.
11. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el paciente que tiene hiperfosfatemia se está sometiendo a hemodiálisis.
12. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el paciente que tiene hiperfosfatemia tiene niveles elevados de fósforo en plasma.
13. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la administración del material es para tratar una complicación o una afección secundaria del paciente que resulta de hiperfosfatemia, tal como hipertiroidismo secundario, calcificación del tejido blando, osteodistrofia, hipercalcemia, reducción del hiperparatiroidismo, morbilidad o mortalidad cardiovasculares, osteodistrofia renal y/o calcifilaxia.
14. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición está formulada para administración oral o nasogástrica.
15. La composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de hiperfosfatemia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el tratamiento comprende eliminar fosfato de fluidos de diálisis, plasma y/o sangre completa.

16. Un fluido de diálisis que comprende un material de unión a fosfato que es una composición de hierro férrico tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

5 17. Un método *ex vivo* para eliminar fosfato de un medio, comprendiendo el método (a) poner en contacto un medio que contiene fosfato con una composición de hierro férrico tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en condiciones en las que el fosfato es capaz de unirse a la composición de hierro férrico y (b) separar el fosfato unido de la composición.

10 18. El método de la reivindicación 17, en el que el medio es una solución o una suspensión.

19. El método de la reivindicación 17, en donde el método es para eliminar fosfato de alimentos antes del consumo.

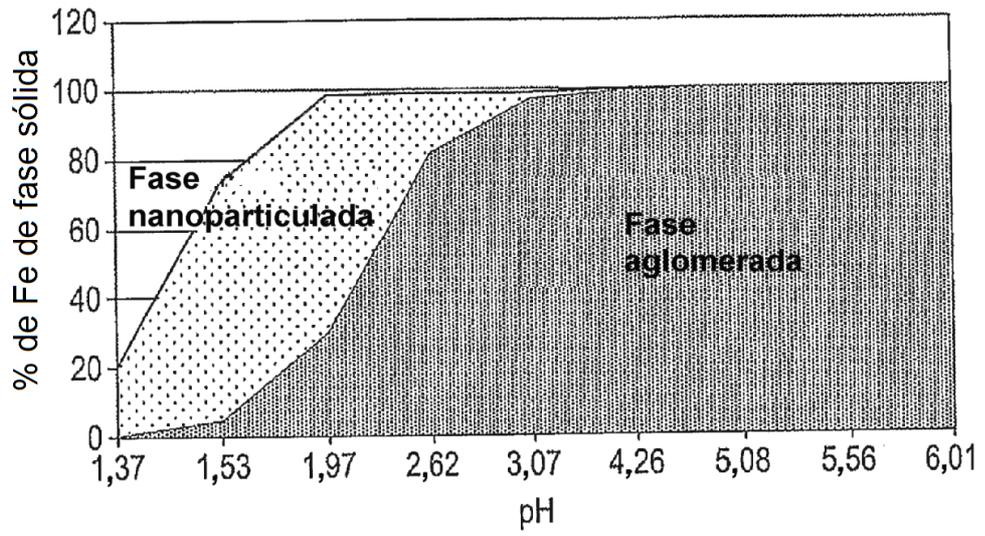


FIG. 1

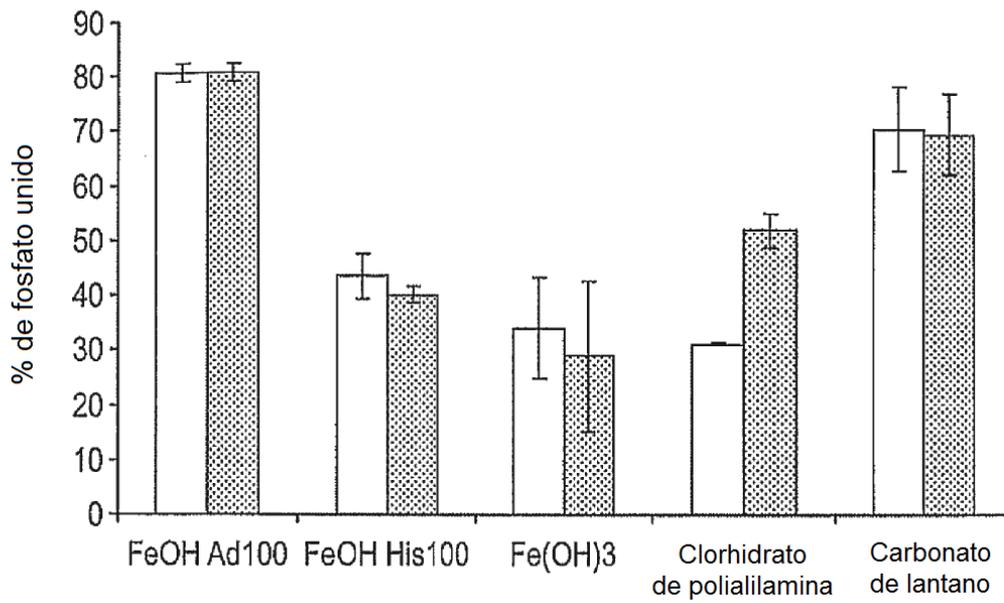


FIG. 2a

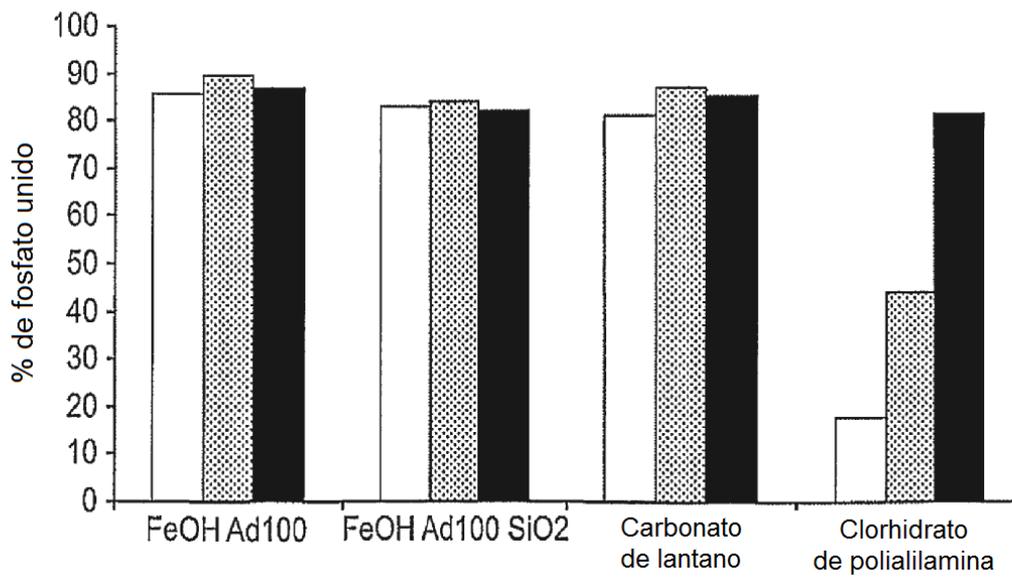


FIG. 2b

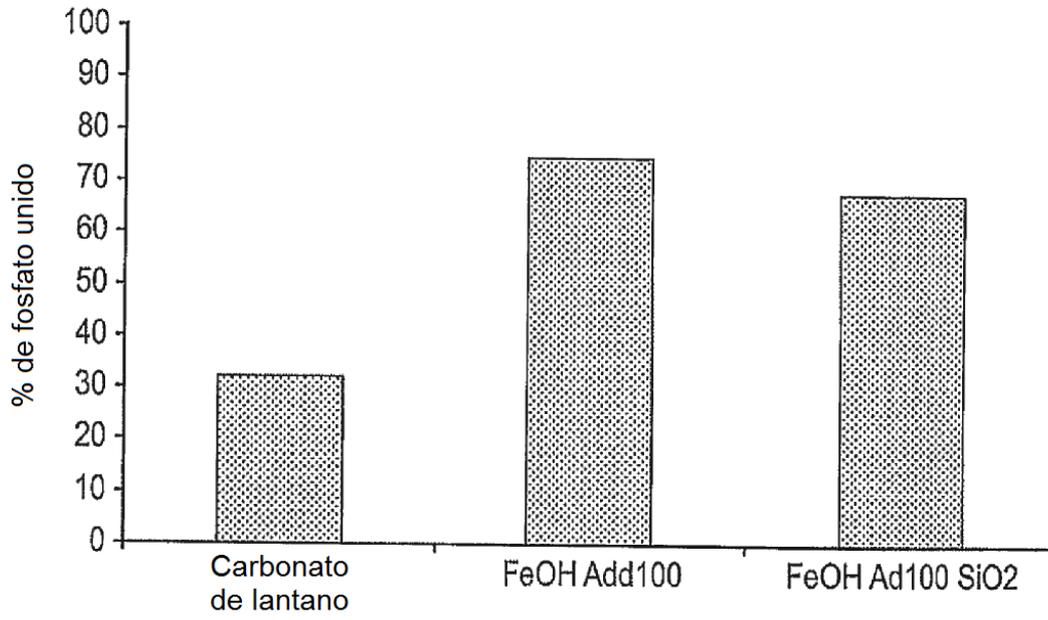


FIG. 3

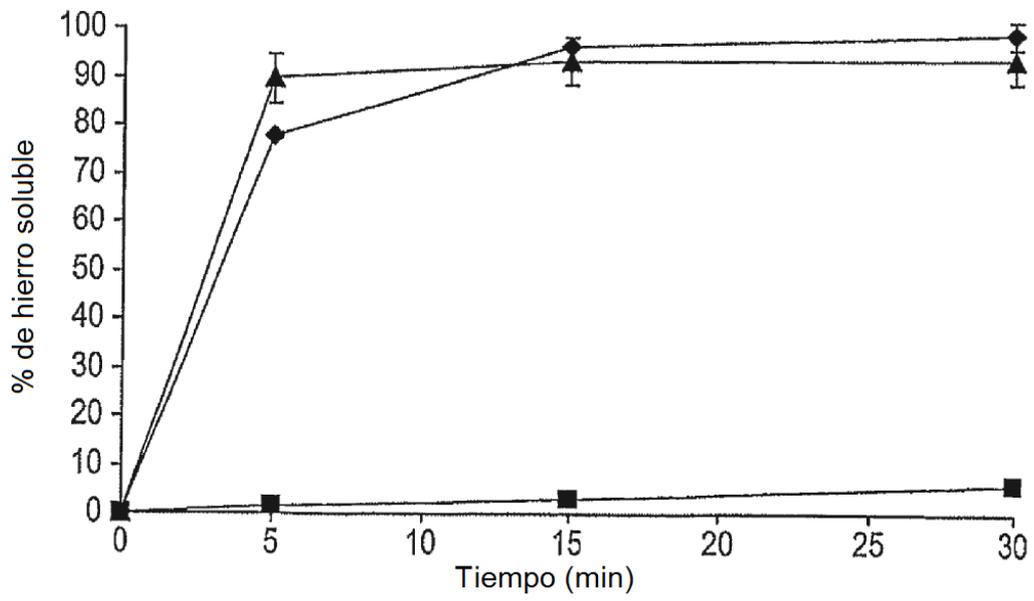


FIG. 4

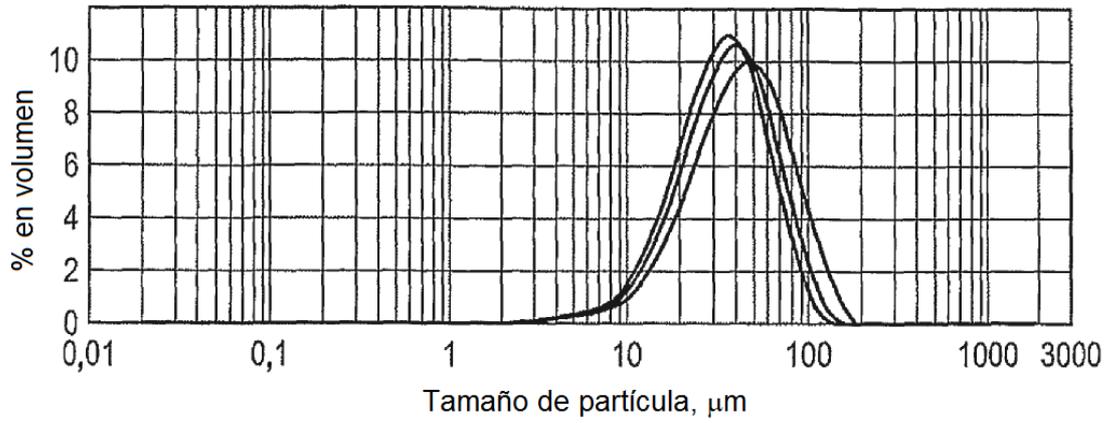


FIG. 5a

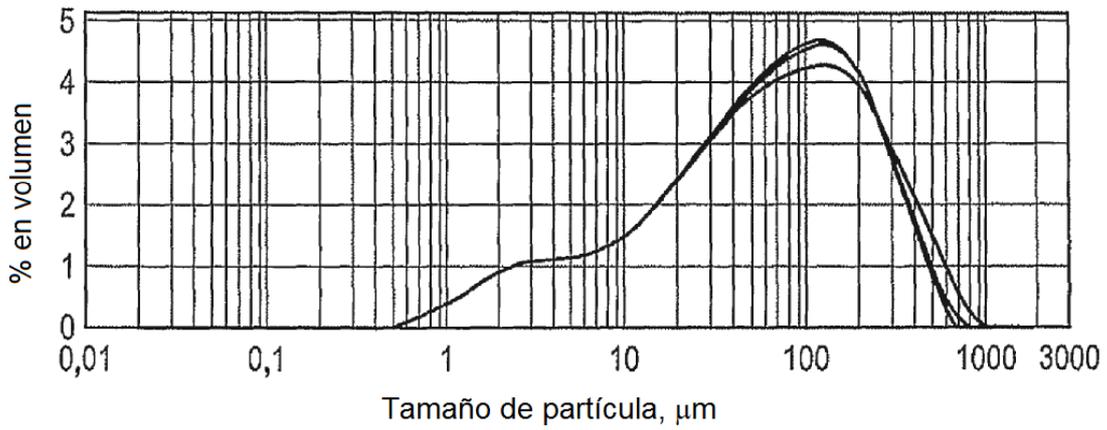


FIG. 5b

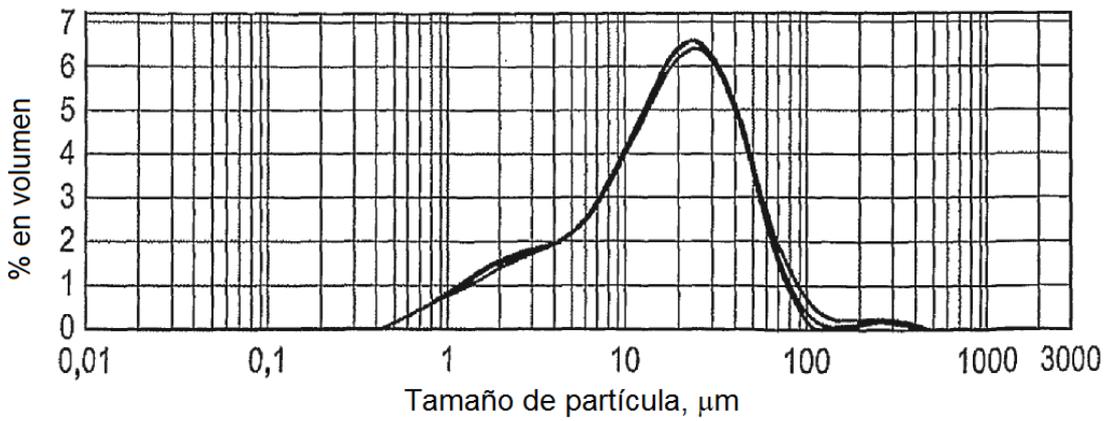


FIG. 5c

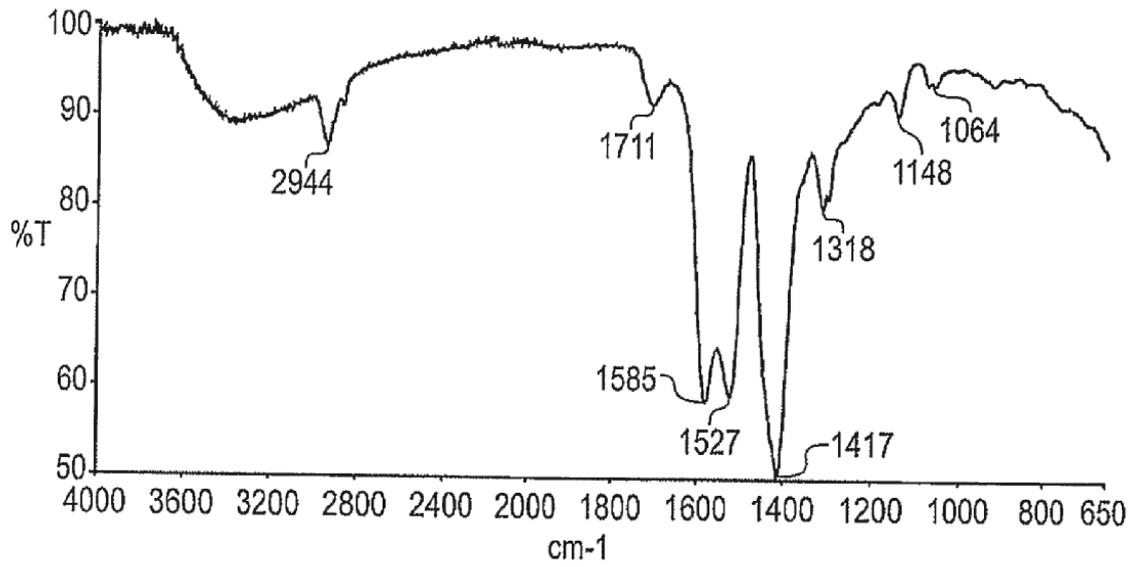


FIG. 6

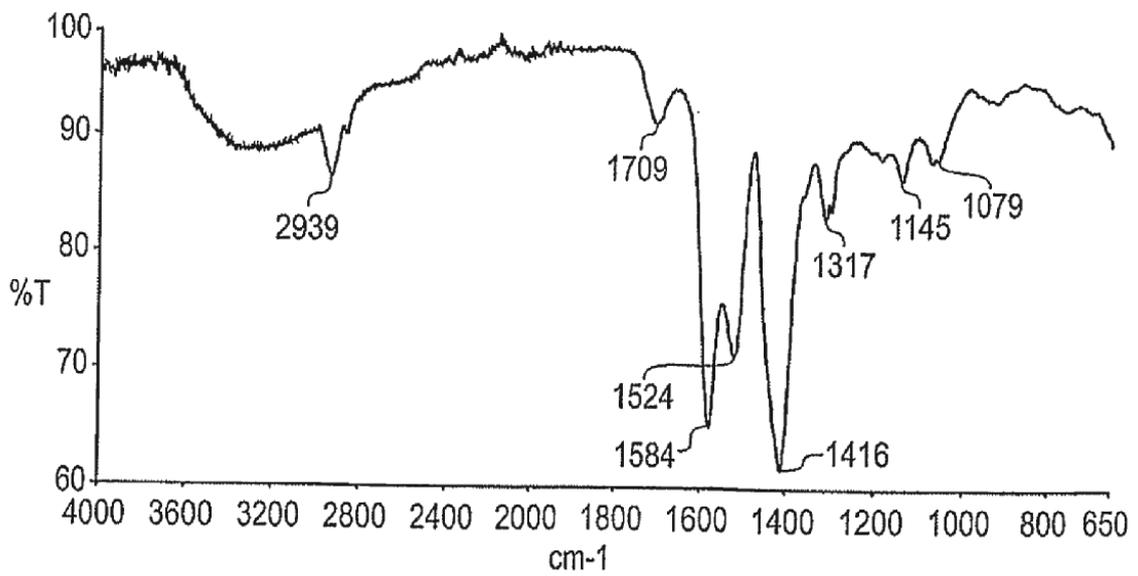


FIG. 7

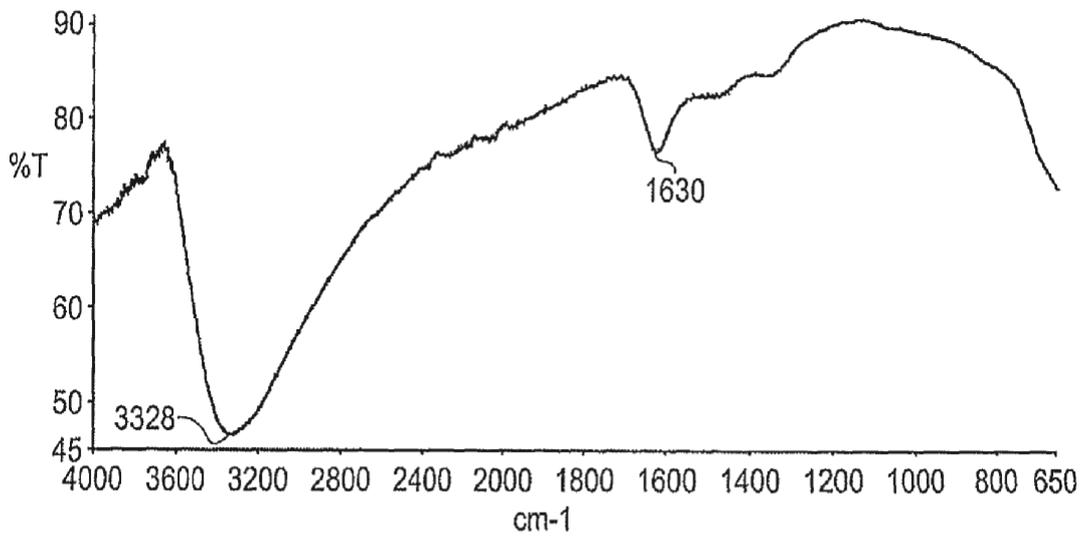


FIG. 8

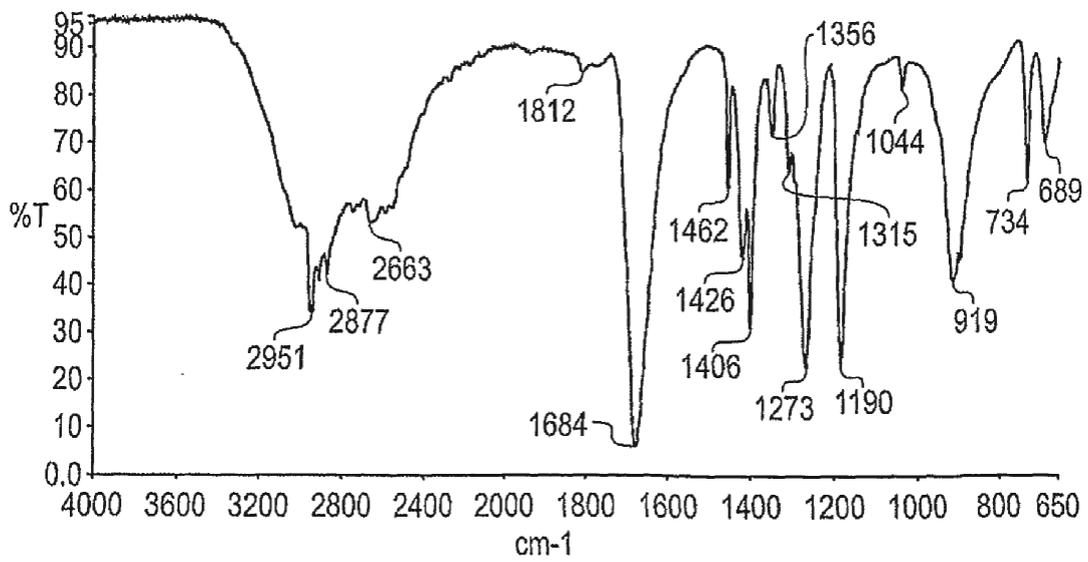


FIG. 9

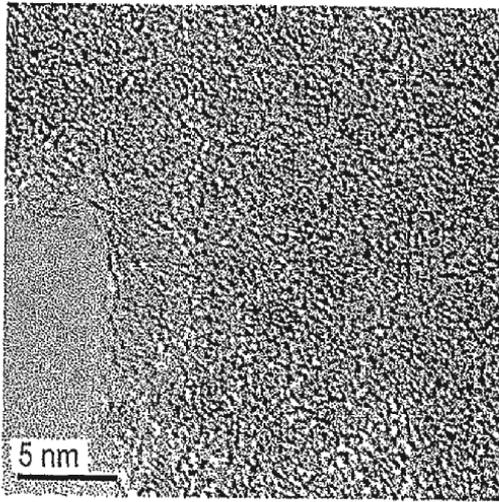


FIG. 10a

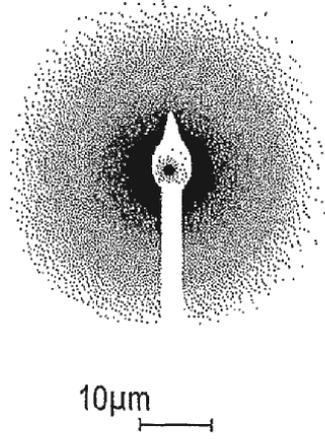


FIG. 10b

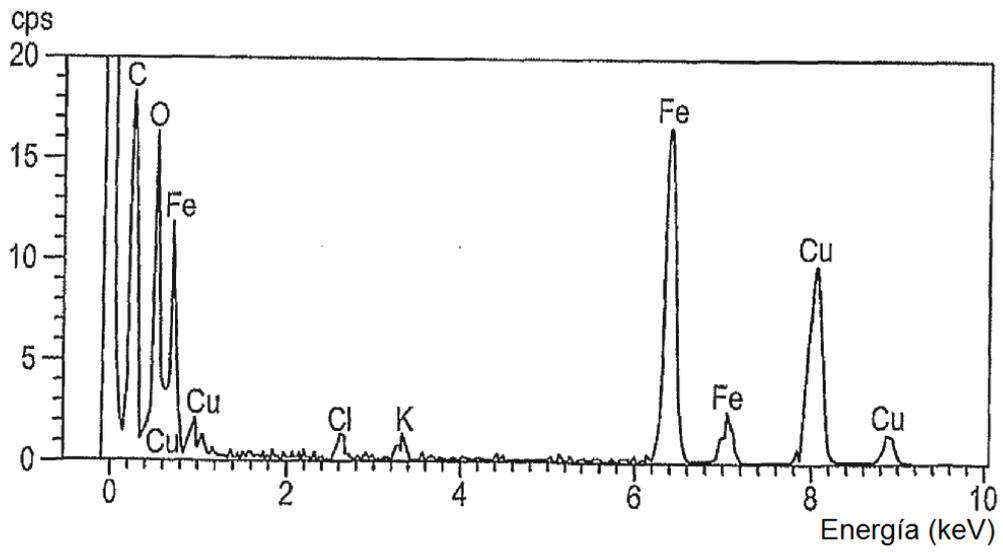


FIG. 10c

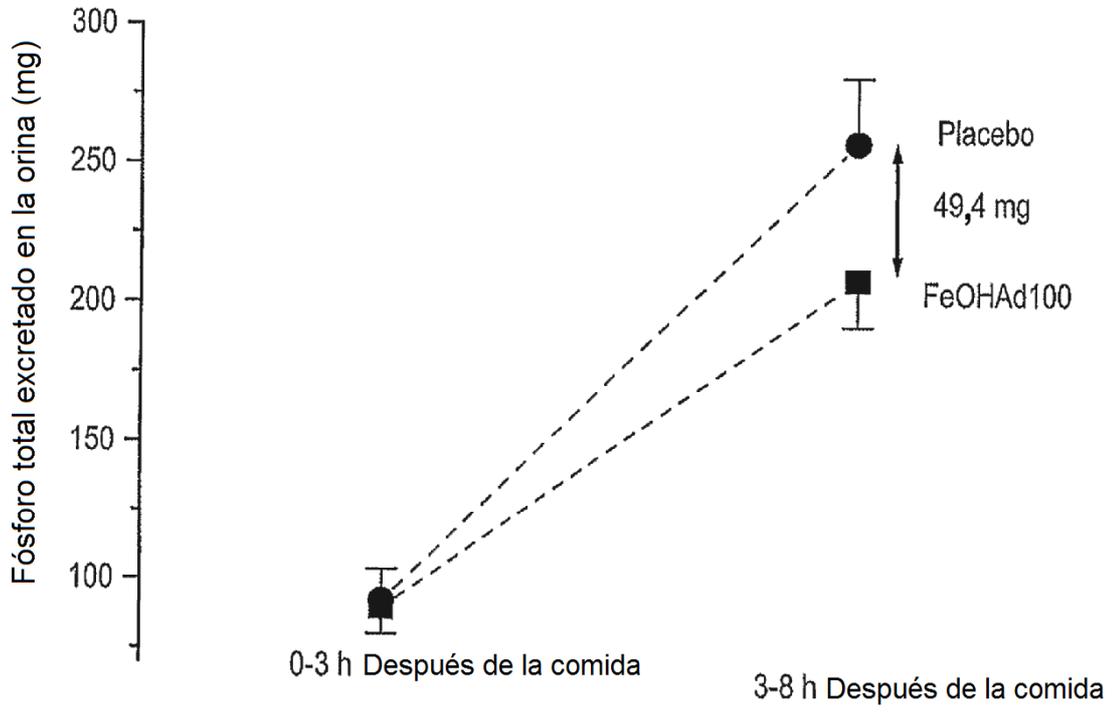


FIG. 11

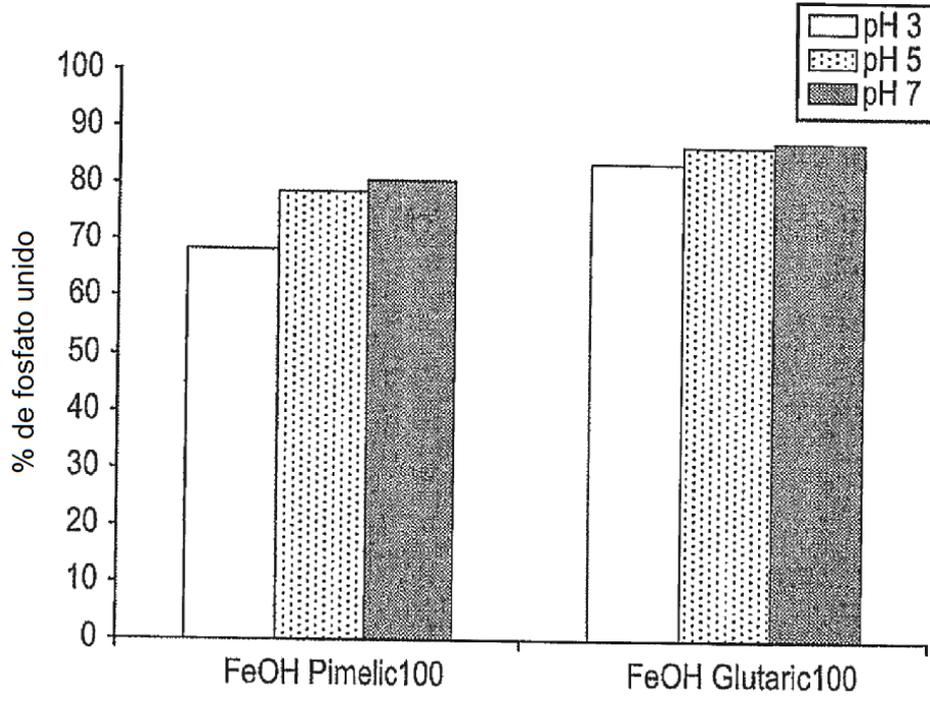


FIG. 12

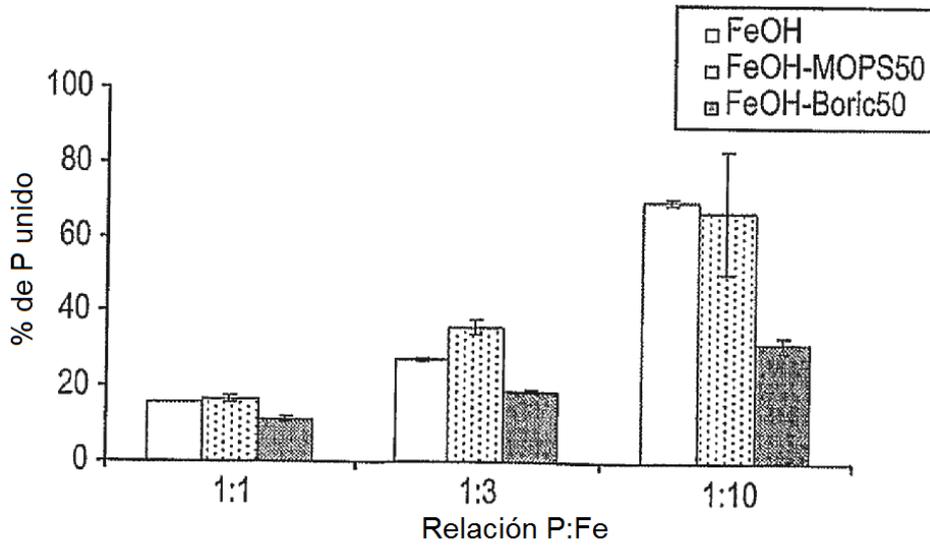


FIG. 13

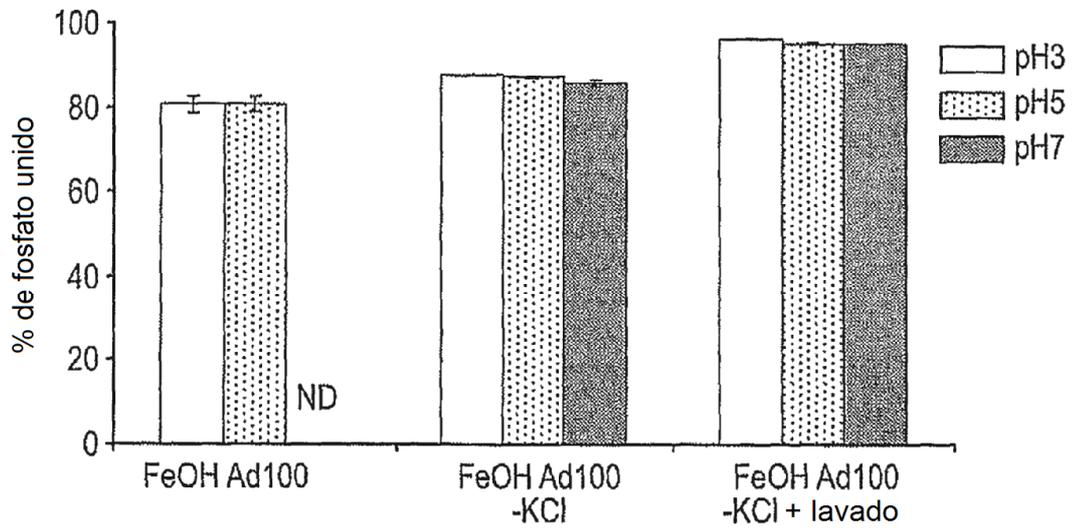


FIG. 14