

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 158**

51 Int. Cl.:

A61K 33/26	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/51	(2006.01)
C01G 49/00	(2006.01)
C01G 49/02	(2006.01)
A61P 3/12	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 31/375	(2006.01)
B82Y 30/00	(2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2012 PCT/EP2012/003676**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034267**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2012 E 12765988 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2753340**

54 Título: **Adsorbente de fosfato nanoparticulado a base de maghemita o aghemita/magnetita, producción y usos del mismo**

30 Prioridad:

08.09.2011 DE 102011112898
21.09.2011 US 201161537127 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2018

73 Titular/es:

CHARITE - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
(100.0%)
Charitéplatz 1
10117 Berlin, DE

72 Inventor/es:

WAGNER, SUSANNE;
TAUPITZ, MATTHIAS;
SCHELLENBERGER, EYK;
SCHNORR, JÖRG;
EBERT, MONIKA;
GENTER, GESCHE y
KRATZ, HARALD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 658 158 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 nanoparticulado a base de maghemita o maghemita/magnetita, producción y usos del mismo

5 La presente invención se refiere a un adsorbente de fosfato a base de maghemita o maghemita/magnetita que comprende (i) un núcleo de óxido de hierro que comprende una estructura cristalina de óxido de hierro espinela inversa, (ii) un recubrimiento seleccionado de hidratos de carbono monoméricos, en particular monosacáridos o disacáridos, alditoles, o mezclas de los mismos, y/o (iii) un excipiente farmacéutico seleccionado de hidratos de carbono poliméricos, en el que el adsorbente de fosfato tiene la forma de nanopartículas con un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) menor de 20 nm. La presente invención se refiere además a un método para la producción de un adsorbente de fosfato a base de maghemita o maghemita/magnetita, para composiciones farmacéuticas que comprenden el adsorbente de fosfato y a usos médicos de las mismas, especialmente para la prevención y/o tratamiento de la hiperfosfatemia.

15 **Antecedentes de la invención**

Los pacientes con función renal deteriorada desarrollan un metabolismo anormal del fosfato. El mecanismo patológico de la hiperfosfatemia en pacientes con función renal reducida es una desregulación compleja de la filtración glomerular, reabsorción tubular y liberación del hueso provocado por un desequilibrio hormonal. Junto con el desequilibrio del calcio, la hiperfosfatemia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con función renal deteriorada. La hiperfosfatemia promueve la calcificación arterial, aumenta el riesgo de infarto de miocardio y de ictus en estos pacientes (Hruska et al., 2008).

En la disfunción renal temprana, la hiperfosfatemia puede abordarse reduciendo la ingesta de fosfato en la dieta, pero esta medida tiene la desventaja de estar asociada a una ingesta deficiente de componentes nutricionales esenciales. Por lo tanto, se dispone de fármacos para tratar la hiperfosfatemia mediante la reducción de la absorción de fosfato de los alimentos. Estos fármacos pueden tomarse por vía oral y unir el fosfato libre en el tracto gastrointestinal, formando complejos o agregados insolubles que son excretados con las heces (Coladonato, 2005).

30 Dado que los pacientes con función renal deteriorada requieren medicación de por vida para controlar la hiperfosfatemia, existen tres requisitos básicos que debe cumplir un compuesto que un fosfato:

- 1) El fármaco debe ser seguro e idealmente no debe tener efectos adversos.
- 2) La unión de fosfato debe ser elevada en relación a la dosis.
- 35 3) Los costes deben ser bajos para que el fármaco esté disponible para todos los pacientes que lo necesiten.

Los fármacos más frecuentes que unen fosfato en el tracto gastrointestinal son a base de sales de calcio tales como acetato de calcio y carbonato de calcio. Los compuestos que unen fosfato a base de calcio no son caros pero tienen efectos adversos considerables, principalmente un aumento en los niveles séricos de calcio, lo que a su vez acelera la calcificación vascular. En la insuficiencia renal avanzada, el control adecuado de la hiperfosfatemia usando compuestos que unen fosfato a base de calcio solo puede lograrse a costa de considerables efectos adversos.

Sevelamer, que es a base de polialilamina, es más eficaz y se tolera mejor. Sin embargo, las prácticas actuales de reembolso en el sector sanitario impiden los tratamientos de por vida de todos los pacientes con este fármaco.

Los niveles de fosfato sérico pueden disminuirse más eficazmente con hidróxido de aluminio. Este agente solo está aprobado para uso a corto plazo para disminuir niveles muy altos de fosfato sérico. El aluminio se absorbe en el tracto gastrointestinal y se ha demostrado que esta absorción está asociada con encefalopatía y desmineralización ósea (Wills y Savory, 1989).

El carbonato de lantano es un compuesto oral que unen fosfato eficaz y que se encuentra disponible a un precio razonable. Sin embargo, este fármaco está asociado con efectos adversos predominantemente gastrointestinales, que incluyen estreñimiento, que requiere la suspensión del carbonato de lantano y el cambio a un compuesto que unen fosfato alternativo. Además, se asume que cantidades pequeñas de iones lantano se absorben en el tracto gastrointestinal, contribuyendo a la inducción de fibrosis sistémica nefrogénica asociada a lantano. Esta nueva dolencia solo se ha observado en pacientes con función renal reducida que recibieron un agente de contraste a base de gadolinio para la obtención de imágenes por resonancia magnética. En estos pacientes, el mayor tiempo de residencia del agente de contraste en el cuerpo lleva a la liberación del lantánido gadolinio del complejo del agente de contraste, provocando inflamación resistente al tratamiento de las estructuras del tejido conjuntivo en el cuerpo. La fibrosis sistémica nefrogénica hasta el momento solamente se ha observado en países en los cuales está aprobado el compuesto que unen fosfato a base de lantano Fosrenol, lo que sugiere un efecto sinérgico de ambos lantánidos (Brambilla et al., 2008).

Los nuevos compuestos que unen fosfato a base de cristales de óxido de hierro pueden administrarse por vía oral y actualmente se encuentran en fase de ensayo clínico para probar su eficacia. Estos incluyen ferrihidrita, hidróxido de hierro y oxihidróxidos de hierro tales como goetita (alfa-oxihidróxido de hierro), akaganeíta (beta-oxihidróxido) y

lepidocrocita (gamma-oxihidróxido de hierro).

El documento WO 92/01458 describe un método para controlar los niveles de fosfato sérico y para tratar y prevenir la hiperfosfatemia. El método consiste en la administración oral de compuestos de oxi-hierro que unen fosfato (óxidos de hierro y oxihidróxidos de hierro), especialmente ferrihidrita sintética ($\text{Fe}_5\text{O}_7(\text{OH})$) para inhibir la ingesta de fosfato de los alimentos.

El documento WO 2006/000547 A2 describe un adsorbente de fosfato a base de hidróxido de hierro preparado a partir de sulfato de hierro(III) y/o nitrato de hierro(III).

El documento WO 2008/071747 A1 divulga un adsorbente de fosfato a base de óxido-hidróxido de hierro(III) polinuclear y un hidrato de carbono soluble parcialmente incorporado en el óxido-hidróxido de hierro(III) polinuclear y que además comprende un material base adsorbente, preferiblemente un hidrato de carbono insoluble, que está destinado al tratamiento de la hiperfosfatemia.

Los iones de hierro(III) son una base adicional para los adsorbentes de fosfato a base de metales. En estudios experimentales se encontró una alta capacidad de unión a fósforo del citrato de hierro(III), cloruro de hierro(III) o citrato amonio de hierro(III) (Hsu et al., 1999). La producción y el uso de un citrato de hierro(III) de grado farmacéutico como un fármaco de unión de fosfato oral para tratar los niveles elevados de fosfato sérico ha sido descrito por Kwok et al. en el documento US-7.767.851 B2. Sin embargo, una desventaja importante de las sales o quelatos de hierro muy solubles es la liberación de iones hierro libres, lo que conduce bioquímicamente al estrés oxidativo con un alto riesgo de toxicidad por hierro (Somers, 1947). Adicionalmente en pacientes tratados de hiperfosfatemia casi de por vida hay un riesgo de sobrecarga de hierro sistémico debido a la reabsorción de hierro intestinal de los iones hierro libres, y que se ha mostrado para el citrato de hierro(III) (Heinrich, 1987). Esto da como resultado una relación limitada entre riesgo y beneficio para estos tipos de compuestos de hierro como adsorbentes de fosfato.

A partir de estudios geológicos y de procesamiento de aguas residuales, la capacidad de unión de fosfato de los óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, y oxihidróxidos de hierro es conocida la técnica (Daou et al., 2007).

El documento US 2009/0309597 A1 divulga sondas de nanopartículas superparamagnéticas a base de óxidos de hierro, tales como magnetita o maghemita, con superficie modificada, recubiertas con monosacáridos, disacáridos o polisacáridos o con aminoácidos o poli(aminoácidos) o con polímeros sintéticos a base de ácido (met)acrílico y sus derivados, que forman un coloide que consiste en partículas con un tamaño promedio de 0,5-30 nm, que tienen un contenido de hierro de 70-99,9 % en peso, preferiblemente 90 % en peso y que tienen un contenido de agente de modificación de 0,1-30 % en peso, preferiblemente 10 % en peso. Las sondas de nanopartículas son adecuadas como sondas de diagnóstico, tal como para el marcaje de células in vitro.

El documento EP 0 525 199 A1 divulga composiciones que contienen partículas ultrafinas de un óxido de metal magnético, el cual comprende una solución acuosa de un compuesto que consiste en partículas ultrafinas y un polisacárido, su derivado y/o una proteína, y un ácido monocarboxílico orgánico. Las composiciones son adecuadas como agentes de contraste para RM.

Hay una necesidad en la técnica previa de agentes de unión a fosfato mejorados y de métodos de administración.

Por lo tanto la presente invención tiene como objeto proveer compuestos orales que unan fosfato eficaces, fáciles de fabricar y bien tolerados que, entre otras cosas, puedan mejorar el tratamiento de la hiperfosfatemia.

En particular, la presente invención proporciona

- un adsorbente de fosfato tal como se define en la reivindicación 1,
- un método para la producción de un adsorbente de fosfato tal como se define en la reivindicación 8,
- un adsorbente de fosfato obtenido por el método como se define en la reivindicación 12,
- composiciones farmacéuticas como se definen en la reivindicación 13, y
- un adsorbente de fosfato para su uso como un producto farmacéutico tal como se define en la reivindicación 14.

Antes de pasar a describir la presente invención con más detalle, se debe entender que esta invención no se limita a la metodología, protocolos y reactivos particulares descritos en la presente memoria ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares y no tiene como intención limitar el alcance de la presente invención que estará limitada solo por las reivindicaciones anexas. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los mismos significados que comúnmente son entendidos por una persona con experiencia ordinaria en la materia. Para el propósito de la presente invención, todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan a modo de referencia en su totalidad.

Los números u otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse en la presente memoria en un formato de intervalo. Se debe entender que dicho formato de intervalo se usa meramente por conveniencia y rapidez y por lo tanto debe ser interpretado con flexibilidad para incluir no solo los valores numéricos explícitamente indicados como los límites del intervalo, sino que también incluyen todos los valores numéricos individuales o subintervalos abarcados dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo estuviesen indicados explícitamente. A modo de ilustración, un intervalo numérico de “de 2 a 20 nm” debe interpretarse como que incluye no solo los valores explícitamente indicados de 2 y 20, sino que también incluye los valores Individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, en este intervalo numérico están incluidos los valores individuales tales como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 nm y subintervalos tales como de 2 a 5 nm, de 2 a 10 nm, de 2 a 8 nm etc. A modo de ilustración, un intervalo numérico de “de aproximadamente 3 a 50 % en peso” se debe interpretar que incluye no solo los valores indicados explícitamente de 3 a 50, sino que también incluye los valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, en este intervalo numérico están incluidos los valores individuales tales como 3, 4, 5, 6, 7,... 48, 49, 50 y subintervalos tales como de 3 a 45, de 5 a 45, de 10 a 45, de 15 a 45, de 3 a 40, de 5 a 40, de 10 a 40, de 15 a 40, de 3 a 35, de 5 a 35, de 10 a 35, de 15 a 35, etc. Este mismo principio se aplica a intervalos que indican solo un valor numérico. Adicionalmente, dicha interpretación se debe aplicar sin importar la extensión del intervalo o las características que se describen.

Adsorbente de fosfato con núcleo de óxido de hierro espinela inversa y recubrimiento(s)

El objeto se resuelve de acuerdo con la invención proporcionando un adsorbente de fosfato que comprende

- (i) un núcleo de óxido de hierro que comprende una estructura cristalina de óxido de hierro espinela inversa,
- (ii) un recubrimiento seleccionado de (a) monosacáridos o disacáridos, o (b) alditoles, o mezclas de los mismos, y/o
- (iii) un excipiente farmacéutico seleccionado de hidratos de carbono poliméricos.

El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención tiene la forma de nanopartículas.

Las nanopartículas tienen un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) menor de/más pequeño que 20 nm, preferiblemente menor de/más pequeño que 10 nm.

Las nanopartículas tienen un tamaño de partícula del núcleo de hierro (i) preferiblemente de 2 a 20 nm, más preferiblemente de 2 a 5 nm.

El adsorbente de fosfato de acuerdo a la presente invención es a base de maghemita o una mezcla de maghemita y magnetita.

El adsorbente de fosfato de acuerdo a la presente invención no es a base de citrato de hierro o citrato férrico.

El uso de compuestos que unen fosfato a base de cristales de óxido de hierro tiene varias ventajas para pacientes con función renal deteriorada. Los medicamentos a base de hierro para tratar la hiperfosfatemia pueden fabricarse a bajo costo, y es poco probable que se generen acontecimientos adversos. Los pacientes en hemodiálisis generalmente requieren terapia de reemplazo de hierro ya que en el tratamiento de hemodiálisis se eliminan cantidades considerables de hierro. Por lo tanto, la potencial absorción gastrointestinal de pequeñas cantidades de hierro no es un efecto adverso no deseado. Por el contrario, incluso tiene un beneficio terapéutico en esta población de pacientes en comparación con los riesgos no deseados asociados con el aluminio, calcio, o lantánido de otros compuestos que unen fosfato.

Hay algunos requisitos básicos para un compuesto que une fosfato a base de cristales de óxido de hierro:

- 1) El tipo de cristal de óxido de hierro usado tiene que asegurar la adsorción óptima de fosfato.
- 2) El tamaño de cristalito tiene que ser tan pequeño como para proveer una gran área de superficial de adsorción.
- 3) Los cristales individuales preferiblemente deben tener un recubrimiento que pueda ser desplazado por el fosfato, a la vez que proveen estabilidad suficientemente prolongada en el tracto digestivo.
- 4) Se prefiere que una formulación galénica y la forma farmacéutica aseguren la mezcla óptima del adsorbente de fosfato a base de cristales de óxido de hierro con los fluidos corporales y los componentes alimenticios en el tracto digestivo.

El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención preferiblemente tiene un contenido de hierro que es de aproximadamente 3 a 60 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato, preferiblemente

- de 3 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
- de 5 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
- de 10 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
- de 15 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,

de 3 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 5 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 10 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 15 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 3 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 5 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 10 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 15 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,

10 - (i) *núcleo de óxido de hierro*

El núcleo de óxido de hierro del adsorbente de fosfato de acuerdo a la presente invención comprende una estructura cristalina de óxido de hierro espinela inversa.

15 Los cristales de óxido de hierro del tipo espinela inversa tienen la mayor capacidad de unión de fosfato de todos los óxidos de hierro en relación al área de superficie del cristal (Daou et al., 2007, Barber 2002). Hay solo dos óxidos de hierro espinela inversa: magnetita (Fe_3O_4) y su forma oxidada, maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Se sabe que la maghemita tiene una mayor capacidad de unión de fosfato que la magnetita en relación al área de superficie disponible para la adsorción.

20 El uso de óxidos de hierro del tipo espinela inversa para la adsorción de fosfato a partir de alimentos o fluidos en el tracto digestivo no ha sido investigado ni incluso considerado. Las dispersiones de partículas adecuadas a base de óxidos de hierro espinela inversa no son conocidas, no han sido fabricadas y/o no han sido probadas para este propósito.

25 Los óxidos de hierro espinela inversa tienen una estructura cristalina que es diferente a todos los otros óxidos de hierro. Esta estructura se caracteriza por átomos de oxígeno en empaquetamiento cúbico compacto con posiciones tetrahédricas y octahédricas para los iones de hierro de acuerdo con la nomenclatura cristalográfica. Una celda unitaria consiste en 32 iones de óxido con 64 sitios tetrahédricos y 32 sitios octahédricos. En el óxido de hierro espinela inversa *magnetita*, los iones férricos ocupan 1/8 de los sitios tetrahédricos y 1/4 de los sitios octahédricos. En la *maghemita*, la forma oxidada de la magnetita, la disposición de los iones de óxido es la misma que en la magnetita. Sin embargo, al contrario de la magnetita, 1/8 de los sitios tetrahédricos y 1/2 de los sitios octahédricos están ocupados por 21 1/3 iones férricos, estando 2 1/3 de los sitios restantes vacantes. Por lo tanto, la maghemita es un óxido de hierro espinela inversa defectuosa en relación con la magnetita.

35 En una realización preferida, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención es monocristalino.

Un monocristal, o cristal único, es un cristal macroscópico que se caracteriza por una disposición enteramente regular de sus componentes (átomos, iones, o moléculas). Esta disposición distingue un monocristal de agregados policristalino, cristales gemelos, o sustancias amorfas.

40 En una realización preferida, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención es mononuclear.

45 De acuerdo con la presente invención, "mononuclear" se usa para indicar que los monocristales no se añaden. Esto es importante para asegurar que el área de superficie requerida o deseada se encuentre disponible para la adsorción de fosfato.

50 En una realización preferida, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención es monodisperso, lo que significa que los tamaños de nanopartícula están dentro de un intervalo de tamaño predefinido (especialmente un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) menor de 20 nm, preferiblemente menor de 10 nm; especialmente un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) preferiblemente de 2 a 20 nm, más preferiblemente de 2 a 5 nm).

55 En una realización preferida, el núcleo de óxido de hierro (i) del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención comprende (nanoescala) óxido de hierro espinela inversa, donde más del 90 % tiene el mismo tamaño de cristalito (es decir, un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) menor de 10 nm, preferiblemente menor de 5 nm, más preferiblemente de 2 a 5 nm).

60 En una realización preferida, el núcleo de óxido de hierro (i) del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención consiste en óxido de hierro espinela inversa (nanoescala) teniendo más del 90 % el mismo tamaño de cristalito (es decir, un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) menor de 10 nm, preferiblemente menor de 5 nm, más preferiblemente entre 2 y 5 nm).

65 En una realización preferida, el núcleo de óxido de hierro (i) comprende maghemita monocristalina con menos de 20 por ciento en peso de magnetita o consiste en maghemita monocristalina con menos de 20 por ciento en peso de magnetita.

La magnetita pura tiene 30 % de iones ferrosos expresado en relación al hierro total (relación molar). Expresar la proporción de hierro ferroso en relación al hierro total como una relación molar es equivalente a dar el porcentaje en peso, ya que el hierro ferroso tiene un electrón más que el hierro férrico, lo que es despreciable en relación a la masa total.

5 Se prefiere que el núcleo de óxido de hierro (i) de acuerdo con la invención comprenda óxido de hierro espinela inversa con menos del 20 % de iones ferrosos en relación al hierro total (relación molar), preferiblemente menos del 15 %, más preferiblemente menos del 10 %, incluso más preferiblemente menos del 5 % o menos del 3 % (relación molar). En una realización preferida, la proporción de hierro ferroso es menos del 5 %, más preferiblemente menos del 3 % (relación molar).

10 En una realización, el núcleo de óxido de hierro (i) comprende además hematita, goetita, lepidocrocita, akaganeíta y/o ferrihidrita en una proporción en peso menor del 20 % en relación al hierro total.

15 El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención está disponible en las siguientes realizaciones:

- núcleo de óxido de hierro (i) con recubrimiento (ii);
- núcleo de óxido de hierro (I) con excipiente farmacéutico (iii);
- núcleo de óxido de hierro (i) con recubrimiento (ii) y excipiente farmacéutico (iii).

20 - (ii) *Revestimiento primario*

El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención preferiblemente comprende un recubrimiento (ii) que comprende:

- 25 (a) monosacáridos o disacáridos,
(b) alditoles,

o mezclas de los mismos.

30 El recubrimiento (ii) es el recubrimiento primario de los núcleos de óxido de hierro (i).

35 Los cristales individuales (es decir, los núcleos de óxido de hierro (i)) requieren una cubierta/recubrimiento que pueda ser desplazada por fosfato a la vez que proporcione una estabilidad suficientemente prolongada en el tracto gastrointestinal.

40 La superficie de los óxidos de hierro del tipo espinela inversa es altamente adsorptiva y las partículas se añaden en dispersión acuosa cuando carecen de un recubrimiento adecuado. Este es el motivo por el cual los cristales individuales requieren un recubrimiento con el objeto de ser usados como un compuesto que una fosfato en el tracto gastrointestinal. Un prerrequisito hipotético importante es que el recubrimiento debería ser idealmente solo desplazable por fosfato e interactuar lo mínimo posible con otras sustancias y moléculas presentes en los fluidos del tracto gastrointestinal.

45 Además de estos requisitos respecto al recubrimiento, los cristales individuales deben ser tan pequeños como sea posible para maximizar el área de superficie adsorptiva en relación al contenido de hierro total. Hay fármacos conocidos ya comercializados a base de óxido de hierro espinela inversa tal como Resovist®, con ferucarbotran como el agente activo, y Feraheme®, con ferumoxitol como el agente activo, a base de cristales de maghemita con un recubrimiento de carboxidextrano polimérico, y, en la forma de dispersiones muy estables, que están aprobados para la administración intravenosa como un agente de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética (Resovist®) o como un fármaco terapéutico para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro (Feraheme®). Adicionalmente, se conocen numerosos métodos de producción y preparación de óxidos de hierro espinela inversa con tamaño de cristallitos menor de 20 nm. Estos son mantenidos en dispersión acuosa estable mediante recubrimientos altamente estabilizantes que consisten en citrato, tartrato, ácido glucurónico, o ácido glutámico y también pueden administrarse en forma intravenosa. En los ejemplos comparativos 3 y 4, estas dispersiones altamente estables muestran una interacción muy fuerte entre el recubrimiento y el núcleo de óxido de hierro con solamente un poco de desplazamiento por fosfato. Este es el motivo por el cual estos óxidos de hierro espinela inversa con recubrimientos muy estables, que ya se encuentran en uso como fármacos en humanos o bajo investigación clínica para su uso en humanos, no parecen adecuados para el control de la hiperfosfatemia por adsorción de fosfato en el tracto digestivo.

60 Los monosacáridos o disacáridos alifáticos o cíclicos (a) del recubrimiento de acuerdo con la invención (ii) preferiblemente se seleccionan de monosacáridos o disacáridos de hexosas o pentosas alifáticas y/o aromáticas. Estas son adicionalmente seleccionadas preferiblemente de manosa, sacarosa, fructosa, fucosa, trehalosa, glucosa, ramnosa, galactosa, maltosa y arabinosa.

65

Una realización preferida del recubrimiento (primario) (ii) comprende manosa, maltosa y/o sacarosa, o consiste en manosa, maltosa y/o sacarosa.

5 Los alditoles (b), o alcoholes azúcares, del recubrimiento (ii) de acuerdo con la invención preferiblemente se seleccionan de manitol, sorbitol, isomaltosa, treitol, lactitol, xilitol, arabitol, eritritol y glicerol, más preferiblemente de manitol.

10 En una realización preferida, el recubrimiento (primario) (ii) no comprende ni consiste en citrato, tartrato, ácido glucurónico o ácido glutámico. Estos compuestos/sustancias tienen un grupo carboxilo, que da lugar a uniones muy fuertes con la superficie de los núcleos del óxido de hierro, impidiendo el desplazamiento adecuado por el fosfato.

En una realización preferida, el recubrimiento (primario) (ii) no comprende ni consiste en ácidos grasos saturados o insaturados o tensioactivos.

15 También se prefieren mezclas de monosacáridos o disacáridos alifáticos o cíclicos (a) con alditoles (b).

Las mezclas de monosacáridos o disacáridos alifáticos o cíclicos con manitol son particularmente preferidos para la administración intravenosa.

20 En una realización preferida, el recubrimiento (ii) está en exceso respecto a los sitios de unión en la superficie cristalina del óxido de hierro (de los núcleos de óxido de hierro (i)).

25 El recubrimiento (ii) evita la agregación mutua de los cristales de óxido de hierro y las interacciones no deseadas con componentes de fluidos fisiológicos en el tracto gastrointestinal y los componentes alimenticios en el tracto gastrointestinal a la vez que se pueden desplazar por fosfato inorgánico. El recubrimiento (ii) interactúa con la superficie del óxido de hierro en la forma de fuerzas de van der Waals, atracción electrostática, formación de sal o formación de complejo. Con el objeto de asegurar el cierre adecuado por el recubrimiento (ii), debe haber un exceso molar de recubrimiento (ii) en relación con los sitios de unión en la superficie del cristal de óxido de hierro de acuerdo con el comportamiento termodinámico de dichas interacciones durante la producción del adsorbente de fosfato a base de hierro de acuerdo con la invención y después de la resuspensión para usar como un fármaco.

Esto se logra de manera fiable durante la producción del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención:

35 (1) añadiendo el recubrimiento (ii) durante el proceso de cristalización en una relación con respecto al hierro total (suma de iones ferrosos y férricos) en un exceso molar de al menos 1,2 (hasta 10 veces de exceso), preferiblemente entre 2 y 5 veces de exceso molar, por ejemplo 3 veces de exceso (véase el ejemplo 1);
 (2) añadiendo opcionalmente el recubrimiento (ii) después de las etapas de purificación (diálisis, ultrafiltración, centrifugación, diafiltración) en una cantidad que se corresponde con entre 5 y 20 % de la cantidad inicialmente usada en la mezcla de reacción primaria.

40 - (iii) *Excipiente farmacéutico*

El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención preferiblemente comprende un excipiente farmacéutico (iii).

45 El excipiente de acuerdo con la invención (iii) sirve como un recubrimiento (secundario) y para la formulación farmacéutica del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención.

50 El excipiente se añade para obtener una formulación galénica para la óptima dispersión en fluidos fisiológicos del tracto digestivo y alimentos en el tracto digestivo.

La formulación galénica y la forma farmacéutica sirven para asegurar la mezcla óptima del adsorbente de fosfato a base de cristales de óxido de hierro.

55 El excipiente de acuerdo con la invención (iii) se selecciona de hidratos de carbono poliméricos.

El excipiente farmacéutico (iii) preferiblemente se selecciona de

- glucanos tales como dextrano, almidón, celulosa, polimaltosa, dextrina, glucógeno, pululano, carboximetilcelulosa,
- 60 - fructanos tales como inulina,
- y goma arábica,
- o mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, el excipiente farmacéutico (iii) se selecciona de fructanos, especialmente inulina.

65

Las mezclas preferidas son mezclas de fructano(s) tales como inulina con glucano(s) tal como almidón y/o carboximetilcelulosa.

5 Otras mezclas preferidas son mezclas de fructano(s) tales como inulina con goma arábica, especialmente inulina con goma arábica.

10 Los ejemplos 1 a 5 muestran que las preparaciones farmacéuticas con una combinación de inulina y goma arábica logran una adsorción de fosfato particularmente alta, como se ve en los ejemplos 1,1b, 5a y 5g. La comparación de la adsorción de fosfato en los ejemplos 1 y 2 claramente muestra que la combinación de inulina y goma arábica usada como un excipiente farmacéutico es especialmente eficaz ya que se encuentra una mayor adsorción de fosfato en el ejemplo 1 en comparación con el ejemplo 2, en el cual se usó solo inulina.

- *Componentes adicionales*

15 El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención preferiblemente puede comprender otros componentes, que preferiblemente aumentan la capacidad de unión a fosfato.

En una realización, el componente adicional es ácido ascórbico.

20 En una realización, el ácido ascórbico se añade a los adsorbentes de fosfato en la formulación final del fármaco para el ajuste del pH, propiedad que mejora la capacidad total de adsorción de fosfato, tal como se muestra en el ejemplo 7b. El aumento en la capacidad de unión de fosfato debido a la adición de ácido ascórbico no solo está relacionado con la disminución del pH dado que la sola disminución del pH usando ácido clorhídrico como se muestra en el ejemplo 7c da como resultado una menor adsorción de fosfato en comparación con el ejemplo 7b.

25 En una realización, el componente adicional es gelatina.

30 Por ejemplo, la forma de aplicación del fármaco final del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención que comprende gelatina, preferiblemente una preparación acuosa de gelatina (tal como gelatina con una fuerza de gel entre 10 y 300 unidades de fuerza de gel Bloom), es una forma farmacéutica oral, preferiblemente en la forma de un gel, cápsulas de gel o caramelos de gelatina con forma de gragea. Dicha forma de aplicación del fármaco final del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención da como resultado un aumento adicional de la adherencia del paciente, tolerancia al fármaco y una mejora en la capacidad de unión de fosfato, tal como se muestra en el ejemplo 7d.

35 - *Capacidad de unión de fosfato*

El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención preferiblemente tiene una capacidad de unión de fosfato de al menos 300 mg de fosfato por gramo de hierro, preferiblemente más de 500 mg/g de hierro.

40 Los adsorbentes de fosfato descritos en la técnica anterior tienen una capacidad de unión de fosfato mucho menor, tal como se muestra en la figura 2.

45 Véanse los ejemplos. El Ejemplo 1 muestra una adsorción de 640 mg de fosfato por gramo de hierro en contenidos gastrointestinales simulados Nutricomp MCT. El Ejemplo comparativo 1 (de acuerdo con el documento WO 2006/000547 A2, ejemplo 3) muestra una adsorción de 240 mg de fosfato por gramo de hierro en Nutricomp MCT. El Ejemplo comparativo 2 (de acuerdo con el documento WO 2008/071747, ejemplo 2), mostró una adsorción de 225 mg de fosfato por gramo de hierro.

50 El ejemplo 7a adicional mostró una adsorción de 480 mg por gramo de hierro en Nutricomp MCT, la cual se mejora con la adición de ácido ascórbico hasta un máximo de 1310 mg de fosfato unido por gramo de hierro. Una forma en gel de aplicación del fármaco final que usa gelatina como el vehículo farmacéutico del fármaco tiene una adsorción de 1140 mg de fosfato por gramo de hierro.

55 - *Reducción de la liberación de hierro*

El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención preferiblemente tiene una liberación de hierro menor del 10 % del hierro total inicial.

60 En una realización, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención preferiblemente tiene una liberación de hierro menor del 8 %, más preferiblemente menor del 5 % del hierro total inicial, tal como menor del 2 % o menor del 1 % del hierro total inicial, tal como aproximadamente 1,5 % o aproximadamente 1 % o aproximadamente 0,5 %.

65 El adsorbente de fosfato descrito en la técnica previa con una adsorción de fosfato por encima de 500 mg de fosfato por gramo de hierro en Nutricomp MCT, tal como se describió en el ejemplo comparativo 8 (de acuerdo con la patente US-7.767.851 B2) y 9 mostró una liberación de iones de hierro en relación al hierro total inicial de 30,6 % y

17 % respectivamente. En comparación con este ejemplo 1,7a-d exhibe una liberación de ion hierro menor del 2 y 1 % respectivamente.

Método para la producción del adsorbente de fosfato

5 El objeto se resuelve de acuerdo con la invención mediante un método para producir un adsorbente de fosfato.

- *Producción del adsorbente de fosfato con recubrimiento (primario) (ii)*

10 El método de acuerdo con la invención comprende precipitación alcalina de soluciones de sales de hierro(II) y hierro(III) con una base en presencia de una matriz de hidrato de carbono, que, de acuerdo con la invención, es un compuesto seleccionado de (a) monosacáridos o disacáridos o (b) alditoles o mezclas de los mismos (formando dicha matriz de hidrato de carbono o compuesto que forma el recubrimiento (ii) de los núcleos de óxido de hierro (i)). El método incluye además la etapa de adición de un excipiente farmacéutico seleccionado de carbohidratos poliméricos.

15 La base preferiblemente se selecciona de NaOH, KOH, o hidróxido de amonio o mezclas de los mismos.

20 El adsorbente de fosfato preparado de acuerdo con la invención se basa en maghemita o una mezcla de maghemita y magnetita.

Preferiblemente, las soluciones de sales de hierro(II) y hierro(III) son soluciones de cloruro de hierro(II) y cloruro de hierro(III).

25 La precipitación alcalina preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 25 °C, preferiblemente de 0 a 20 °C, más preferiblemente de 4 a 12 °C.

Los iones de hierro(II) y hierro(III) preferiblemente están presentes en una relación molar de 0,4 a 0,7, más preferiblemente en una relación molar de 0,5 a 0,66.

30 La precipitación alcalina se lleva a cabo en presencia de un compuesto seleccionado de (a) monosacáridos o disacáridos o (b) alditoles o mezclas de los mismos.

35 Los monosacáridos o disacáridos alifáticos o cíclicos (a) preferiblemente se seleccionan de monosacáridos o disacáridos de hexosas o pentosas alifáticas y/o aromáticas, más preferiblemente de manosa, sacarosa, fructosa, fucosa, trehalosa, glucosa, ramnosa, galactosa, maltosa y arabinosa, e incluso más preferiblemente de manosa, maltosa, y/o sacarosa.

40 Los alditoles (b), o alcoholes azúcares, preferiblemente se seleccionan de manitol, sorbitol, isomaltosa, treitol, lactitol, xilitol, arabitól, eritritol y glicerol, más preferiblemente de manitol.

En una realización preferida, el compuesto está presente en exceso (en exceso molar en relación al hierro), refiriéndose "en exceso" a la relación molar entre el compuesto y los sitios de unión disponibles sobre las superficies del cristal de óxido de hierro (de los núcleos de óxido de hierro (i)).

45 Los núcleos de óxido de hierro (i) y el recubrimiento (ii) están en equilibrio termodinámico, es decir, unidos en complejos y en solución/dispersión. Un exceso de compuesto (ii) aumenta la probabilidad de las superficies de los núcleos de óxido de hierro de ser recubiertos; lo cual es ventajoso para prevenir la formación de agregados no deseados de partículas de óxido de hierro sin saturar. Como se expone anteriormente, el recubrimiento (ii) (que se forma entre el compuesto presente durante la producción de acuerdo con la invención) previene la agregación mutua de los cristales de óxido de hierro e interacciones no deseadas con componentes de los fluidos fisiológicos en el tracto gastrointestinal y contenidos alimenticios en el tracto gastrointestinal, a la vez que se puede desplazar por fosfato inorgánico.

55 También como se ha expuesto anteriormente, la interacción entre la superficie del óxido de hierro y el compuesto (ii) puede ser a base de la formación de sal, fuerzas de van der Waals, formación de complejo, y otras interacciones electrostáticas, y puede ser a base de uniones covalentes. Las interacciones del compuesto (ii) con las superficies de óxido de hierro dan como resultado un equilibrio termodinámico entre el compuesto en la solución y el compuesto unido a las superficies de óxido de hierro de acuerdo con las leyes químicas y físicas. Con el objeto de asegurar el recubrimiento adecuado de los óxidos de hierro por el compuesto (ii) y para asegurar una estabilización fiable de la dispersión de cristales de óxido de hierro durante la producción y manipulación, es necesario que el compuesto que forma el recubrimiento esté presente en exceso molar en relación con los sitios de unión potencialmente disponibles en las superficies del óxido de hierro. Esto se puede lograr de forma fiable si, en el procedimiento de producción, el compuesto (ii) está presente durante la reacción de cristalización primaria en una relación de moléculas de recubrimiento primario con respecto al hierro total de al menos 1:1,2 (hasta aproximadamente 10 veces en exceso, preferiblemente entre 2 y 5 veces en exceso molar). Se logran mejores

resultados en términos de unión de fosfato si - como se muestra en el ejemplo 1 - la relación molar entre el material de recubrimiento primario y el hierro total durante la cristalización primaria en el proceso de producción es por ejemplo tres veces en exceso.

5 También como se ha expuesto anteriormente, dicho exceso molar del compuesto (ii) se logra durante la producción del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención por (1) añadiendo el compuesto/recubrimiento (ii) durante el proceso de cristalización en una relación con respecto al hierro total (suma de hierro ferroso y férrico) en un exceso molar de al menos 1,2 (hasta 10 veces en exceso), preferiblemente entre 2 y 5 veces en exceso molar, por ejemplo 3 veces en exceso (véase el ejemplo 1); (2) añadiendo opcionalmente el compuesto/recubrimiento adicional (ii) después de las etapas de purificación (diálisis, ultrafiltración, centrifugación, diafiltración) en una cantidad que corresponde a entre 5 y 20 % de la cantidad inicialmente usada en la mezcla de reacción primaria.

- *Etapas del proceso*

15 Un método de acuerdo con la invención preferiblemente comprende estas etapas:

(1) Preparar una solución acuosa de sales de hierro(II) y hierro(III), especialmente cloruro de hierro(II) y cloruro de hierro(III).

20 (2) Preparar una solución acuosa de un compuesto seleccionado de

(a) monosacáridos o disacáridos (alifáticos o cíclicos) (preferiblemente seleccionados de monosacáridos o disacáridos de hexosas o pentosas alifáticas y/o aromáticas tales como manosa, sacarosa, fructosa, fucosa, trehalosa, glucosa, ramnosa, galactosa, maltosa y arabinosa, o

25 (b) alditoles (preferiblemente seleccionados de manitol, sorbitol, isomaltosa, treitol, lactitol, xilitol, arabitol, eritritol y glicerol, más preferiblemente de manitol), o mezclas de los mismos.

(3) Combinar las soluciones (1) y (2) y añadir una base para obtener una suspensión con pH entre 7 y 13.

30 La base preferiblemente se selecciona de NaOH, KOH, o hidróxido de amonio o mezclas de los mismos.

La temperatura es de 0 a 25 °C, preferiblemente de 0 a 20 °C, más preferiblemente de 4 a 12 °C.

35 El compuesto de la etapa (2) preferiblemente se selecciona de manosa, maltosa, sacarosa y/o manitol.

El compuesto de la etapa (2) preferiblemente está disponible en exceso, como se describió anteriormente.

40 El compuesto de la etapa (2) preferiblemente está disponible en exceso molar con respecto al hierro total (suma de hierro ferroso y férrico) de al menos 1,2 (hasta 10 veces en exceso), preferiblemente de 2 a 5 veces en exceso molar, por ejemplo 3 veces en exceso.

Un método de acuerdo con la invención preferiblemente comprende además la etapa (4):

45 (4) Oxidar mediante adición de un agente oxidante y/o introducir aire o gas oxígeno puro a una temperatura entre 25 °C y 90 °C, preferiblemente entre 40 y 65 °C.

El agente oxidante preferido es peróxido de hidrógeno o ácido nítrico en combinación con nitrato de hierro.

50 En la etapa (4), la magnetita se oxida para formar maghemita. Esta es una etapa importante, ya que sin esta medida, la oxidación podría ocurrir espontáneamente en semanas, con liberación del hierro reactivo, el cual puede ser tóxico o dar como resultado una dispersión inestable.

55 Además de asegurar la unión óptima de fosfato, un adsorbente de fosfato a base de hierro debe ser muy estable para minimizar la liberación de hierro de los cristales. La magnetita del grupo de óxidos de hierro espinela inversa se oxida fácilmente y por lo tanto es menos estable. Sin una oxidación controlada, las magnetitas sufrirían oxidación espontánea durante el almacenamiento, liberando iones ferrosos y férricos, lo que podría causar efectos adversos no deseados cuando dicha preparación se usa en pacientes. Por lo tanto es necesario y preferido realizar una oxidación controlada y eliminar cualquier ion de hierro liberado durante esta reacción. La oxidación puede inducirse añadiendo peróxido de hidrógeno como un oxidante en solución acuosa o añadiendo aire ambiental u oxígeno puro en la solución acuosa. Los iones de hierro liberados durante la oxidación preferiblemente se separan y se eliminan en una etapa adicional (véase la etapa (5)) mediante sedimentación de la dispersión magnética con un imán o centrifugación y eliminación del sobrenadante. Adicionalmente, estos productos de reacción pueden eliminarse por diálisis, ultrafiltración o diafiltración.

65

Un método de acuerdo con la invención comprende preferiblemente además la etapa (5):

(5) Eliminar iones de hierro(II) y/o hierro(III) no unidos por centrifugación, diálisis, separación magnética, y/o ultrafiltración.

5

Un método de acuerdo con la invención comprende preferiblemente además la etapa (6):

(6) Adición de un excipiente farmacéutico seleccionado de hidratos de carbono poliméricos.

10 El excipiente farmacéutico (iii) preferiblemente se selecciona de

- glucanos, tales como dextrano, almidón, celulosa, polimaltosa, dextrina, glucógeno, pululano, carboximetilcelulosa,
- fructanos, tales como inulina,
- 15 - y goma arábica,
- o mezclas de los mismos.

Más preferiblemente, el excipiente farmacéutico (iii) se selecciona de fructanos, especialmente inulina.

20 Las mezclas preferidas son mezclas de fructano(s), tales como inulina, con glucano(s), tales como almidón y/o carboximetilcelulosa.

Las mezclas preferidas adicionales son mezclas de fructano(s), tales como inulina, con goma arábica, especialmente inulina con goma arábica.

25

El excipiente farmacéutico se añade para proporcionar un recubrimiento secundario y para asegurar la formulación farmacéutica del adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención como se describe en la presente memoria. La adición del excipiente principalmente permite el secado hasta obtener un polvo fino.

30 La cantidad preferida del excipiente a añadir es tal que el contenido total de hierro del adsorbente de fosfato resultante está entre 100 y 300 mg en el estado seco.

En una realización del método de acuerdo con la invención, en la etapa (6) el compuesto de la etapa (2) (el recubrimiento (ii)), se añade nuevamente, simultáneamente con el excipiente o por separado.

35

Por consiguiente, en la etapa (6), la cantidad preferida del compuesto de la etapa (2) (el recubrimiento (ii)) a añadir es menor del 2 % en peso de la cantidad del compuesto (ii) inicialmente añadida de acuerdo con la etapa (2).

En una realización, el método de acuerdo con la invención comprende una etapa de lavado (preferiblemente después de la etapa (6)) usando el compuesto de la etapa (2) para el lavado.

40

El lavado se realiza con una solución acuosa del compuesto de la etapa (2) a una concentración entre 2 y 5 % (peso/volumen). Esta etapa de lavado sirve para eliminar productos de reacción no deseados después de la etapa 6 con el objeto de prevenir la eliminación de una porción demasiado grande de compuestos estabilizantes (ii) o (iii), impidiendo de esta forma la posible agregación no deseada de los cristales de óxido de hierro.

45

Un método de acuerdo con la invención preferiblemente comprende además la etapa (7):

(7) Secar la suspensión resultante usando liofilización y/o secado por calor.

50

- *Producción del adsorbente de fosfato sin recubrimiento (primario) (ii)*

En una realización el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención comprende núcleos de óxido de hierro (i) con un excipiente farmacéutico (iii).

55

De acuerdo con la invención, el método para producir esta realización se corresponde al método descrito anteriormente en la presente memoria excepto que la etapa (2) no se realiza y en su lugar se realiza la etapa (3) siguiente:

(3) Añadir una base a la solución (1) para obtener una suspensión con un pH de 7 a 13.

60

La base se selecciona de NaOH, KOH, o hidróxido de amonio o mezclas de los mismos.

65 Como se describió anteriormente, el método de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas

- (1) Preparar una solución acuosa de sales de hierro(II) y hierro(III)
 (2) Sin realizar,
 (3) Añadir una base, seleccionada de NaOH, KOH, o hidróxido de amonio o mezclas de los mismos, a la solución
 (1) para obtener una suspensión con un pH de 7 a 13, a una temperatura entre 0 y 25 °C, preferiblemente entre 0 y 20 °C.

Como se describió anteriormente, el método de acuerdo con la invención comprende además la o las siguientes etapas:

- (4) Oxidar mediante adición de un agente oxidante y/o introducir aire o gas oxígeno puro a una temperatura entre 25 °C y 90 °C, preferiblemente entre 40 y 65 °C.
 y/o
 (5) Eliminar los lones de hierro(II) y/o hierro (III) no unidos por centrifugación, diálisis, separación magnética, y/o ultrafiltración.
 y/o
 (6) Añadir un excipiente farmacéutico seleccionado de hidratos de carbono poliméricos,
 preferiblemente seleccionado de
 glucanos tales como dextrano, almidón, celulosa, polimaltosa, dextrina, glucógeno, pululano, carboximetilcelulosa, fructanos tales como inulina, y goma arábiga, o mezclas de los mismos.
 y/o
 (7) Secar la suspensión resultante usando liofilización y/o secado por calor.

Los núcleos de óxido de hierro del tipo espinela inversa (i) también pueden producirse sin recubrimiento primario (ii) y ser usados como adsorbente de fosfato. El adsorbente de fosfato preparado de este modo (véase el ejemplo 6) tiene una menor adsorción de fosfato en comparación con el mismo adsorbente de fosfato producido con un recubrimiento del compuesto (ii) (como en el ejemplo 1); sin embargo, la capacidad de unión de fosfato de esta forma no recubierta es mayor/mejor que la de los adsorbentes de fosfato conocidos a base de hidróxido de hierro (véase por ejemplo los ejemplos comparativos 1 y 2).

- *Producto del método*

El objeto se resuelve de acuerdo con la invención proporcionando un adsorbente de fosfato obtenido por un método de acuerdo con la invención, como se describe en la presente memoria.

El objeto se resuelve de acuerdo con la invención proporcionando un adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención, como se describe en la presente memoria, obtenido por un método de acuerdo con la invención, como se describe en la presente memoria.

De acuerdo con la invención, el adsorbente de fosfato resultante tiene la forma de nanopartículas.

De acuerdo con la invención, las nanopartículas tienen un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) menor de/más pequeño que 20 nm, preferiblemente menor de/más pequeño que 10 nm.

De acuerdo con la invención, las nanopartículas tienen un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro (i) preferiblemente de 2 a 20 nm, más preferiblemente de 2 a 5 nm.

De acuerdo con la invención, el adsorbente de fosfato resultante tiene un contenido de hierro que es aproximadamente de 3 a 50 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato, tal como

- de 3 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 5 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 10 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 15 a 45 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 3 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 5 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 10 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 15 a 40 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 3 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 5 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,
 de 10 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato,

de 15 a 35 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato.

Composiciones farmacéuticas

5 El objeto se resuelve de acuerdo con la invención proporcionando una composición farmacéutica que comprende un adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención, como se describe en la presente memoria.

10 El objeto se resuelve de acuerdo con la invención proporcionando una composición farmacéutica que comprende un adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención obtenido por un método de acuerdo con la invención, como se describe en la presente memoria.

15 Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención opcionalmente comprende uno o más excipientes farmacéuticamente activos adicionales, tales como óxido de silicio, talco, gelatina, polietilenglicol, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, quitosano.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención opcionalmente comprende uno o varios agentes activos adicionales tales como hidróxido de hierro (por ejemplo, hematita, goetita, akaganeíta, lepidocrocita), carbonato de lantano, acetato de calcio, carbonato de magnesio, o sevelamer.

20 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende ácido ascórbico como principio activo adicional.

25 El excipiente farmacéutico (iii) del adsorbente de fosfato preferiblemente se selecciona de fructanos, tales como inulina, o es una mezcla de fructano, especialmente inulina, con goma arábica como una formulación galénica.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención opcionalmente comprende uno o más vehículos o transportadores farmacéuticos.

30 En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende gelatina como vehículo farmacéutico.

La gelatina preferiblemente es una preparación acuosa de gelatina, preferiblemente gelatina con una fuerza de gel entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 unidades de fuerza de gel Bloom.

35 Por ejemplo, la gelatina con una fuerza de gel entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 unidades de fuerza de gel Bloom, tal como para proporcionar una forma farmacéutica en gel (por ejemplo sobres); o una gelatina con una fuerza de gel por encima de aproximadamente 100 unidades de fuerza de gel Bloom, tal como aproximadamente entre 100 y 300 unidades de fuerza de gel Bloom, tal como para gotas con diferente solidez/fuerza.

40 Dicha composición farmacéutica que comprende gelatina preferiblemente está en una forma farmacéutica oral preferiblemente en la forma de un gel, cápsulas de gel o caramelos de gelatina con forma de gragea.

45 Usando gelatina como el vehículo farmacéutico, la sustancia farmacológica se predispersa en una forma de aplicación final y se libera posteriormente en el intestino o contenido intestinal. Una forma de aplicación del fármaco final como gel, cápsulas de gel o caramelos de gelatina con forma de gragea puede favorecer la adherencia del paciente en cuanto a la ingesta diaria del fármaco. Además la gelatina como vehículo del fármaco aumenta adicionalmente la adsorción de fosfato, tal como se muestra en el ejemplo 7d.

50 La composición farmacéutica preferiblemente está disponible en una forma farmacéutica oral.

55 Una forma farmacéutica (oral) de acuerdo con la invención preferiblemente se selecciona de gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, grageas, comprimidos masticables, goma de mascar, gomas frutales, polvos para solución, soluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones y geles. Los geles pueden ser cápsulas de gel o caramelos de gelatina en forma de gragea.

En una realización la composición farmacéutica está disponible en una composición de liberación lenta continua oral, es decir, una composición oral que garantiza la liberación lenta continua o liberación retardada.

60 De acuerdo con la invención, una composición de liberación lenta continua oral es una composición que libera continuamente el agente activo en el tracto gastrointestinal, incluyendo el entorno bucal (cavidad oral, saliva).

65 Esto también comprende composiciones que liberan continuamente el agente activo lentamente o de un modo retardado, tal como goma de mascar, siempre que se mantengan en la boca lo suficiente.

5 Una forma farmacéutica que permanece en la boca el tiempo suficiente permite la adsorción de fosfato desde la saliva, lo que puede lograrse por ejemplo con comprimidos masticables con liberación lenta del agente activo. Cuando la forma farmacéutica se administra como una goma de mascar, el agente activo puede permanecer en la goma de mascar y adsorber fosfato de la saliva, eliminando de esta forma el fosfato cuando la goma de mascar se
saca de la boca antes de alcanzar el tracto gastrointestinal y/o el agente activo también es liberado lentamente de la goma de mascar hacia la saliva, uniéndose de esta forma el fosfato para prevenir la absorción entérica.

10 Un fármaco o una composición farmacéutica comprenden una cantidad terapéuticamente activa del agente activo (adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención). Un experto tiene la capacidad de determinar la cantidad terapéuticamente activa requerida para el tratamiento en función de la enfermedad a ser tratada y de la dolencia del paciente. Una dosis única simple adecuada de un fármaco o composición farmacéutica contiene aproximadamente entre 0,1 y 1000 mg, preferiblemente aproximadamente entre 10 y 500 mg, de un adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención.

15 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se caracterizan adicionalmente por que el agente activo (adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención) está presente en una cantidad que da como resultado un intervalo de concentración de preferiblemente 0,1 a 100 mM, más preferiblemente de 1 a 10 mM en el tracto digestivo o en fluidos biológicos, cuando se usan para el tratamiento *in vivo*.

20 En una realización, la composición farmacéutica está disponible en una forma farmacéutica para la administración parenteral, especialmente la administración intravenosa.

25 Como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, las mezclas de monosacáridos o disacáridos alifáticos o cíclicos con manitol son especialmente preferidas para el recubrimiento (ii) cuando se prepara una composición farmacéutica para la administración parenteral (específicamente intravenosa).

La caída en los niveles de fosfato sérico son efectos adversos conocidos de las preparaciones de hierro usadas para el tratamiento intravenoso de anemias.

30 El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención, cuando se proporciona en una forma farmacéutica para la administración parenteral, especialmente administración intravenosa, es adecuado para la reducción a corto plazo del nivel de fosfato sérico en desequilibrios graves tras el tratamiento IV con dichas preparaciones de hierro.

35 Véase el ejemplo 7. El Ejemplo 7 muestra la adsorción de fosfato en suero comparado con el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención (del ejemplo 1) con un fármaco a base de óxido de hierro espinela inversa comercializado (con partículas más grandes en comparación con el tamaño de partícula de acuerdo con la invención) con un recubrimiento estabilizante (potente) de carboximetildextrano (Feraheme®). El Feraheme® muestra una adsorción de fosfato en suero mucho menor que el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención (del ejemplo 1). En la presente memoria, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención (del ejemplo 1) es
40 una dispersión acuosa estable que permite la administración parenteral, particularmente intravenosa.

Usos médicos

45 El objeto se resuelve de acuerdo con la invención proporcionando el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para usar como un fármaco.

El objeto se resuelve de acuerdo con la invención proporcionando el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para usar en la prevención y/o tratamiento de la hiperfosfatemia.

50 Un "adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención" se refiere a un adsorbente de fosfato como se describe en la presente memoria y a un adsorbente de fosfato obtenido por un método de acuerdo con la invención como se describe en la presente memoria.

55 El adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención preferiblemente está disponible en una forma farmacéutica/formulación (adecuada) para la administración oral y/o intravenosa.

60 En una realización, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se proporciona para

- quitar o eliminar selectivamente el fosfato inorgánico de fluidos tales como fluido de hemodiálisis, sangre entera, o plasma, o de alimentos,
- disminuir los niveles de fosfato sérico,
- 65 - eliminar el fosfato de la saliva,
- mantener un nivel de fosfato fisiológico (sérico)

en un sujeto que necesita dicho tratamiento. Estos son pacientes con función renal deteriorada/enfermedad renal crónica sin o con necesidad de hemodiálisis.

El uso de compuestos que unen fosfato a base de cristales de óxido de hierro tiene varias ventajas para pacientes con función renal deteriorada. Los medicamentos a base de hierro para el tratamiento de la hiperfosfatemia pueden fabricarse a bajo costo, y es poco probable que se produzcan efectos adversos. Los pacientes en hemodiálisis generalmente requieren terapia de reemplazo de hierro ya que con el tratamiento de hemodiálisis se eliminan cantidades considerables de hierro. Por lo tanto, la potencial absorción gastrointestinal de pequeñas cantidades de hierro no es un efecto adverso no deseado. Por el contrario, incluso tiene un beneficio terapéutico en esta población de pacientes en comparación con los riesgos no deseados asociados con el aluminio, el calcio o los lantánidos de otros compuestos que unen fosfato.

En una realización, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se proporciona para

- disminuir a corto plazo el nivel de fosfato sérico,

en particular mediante la administración parenteral, más particularmente la administración intravenosa.

En una realización, el adsorbente de fosfato de acuerdo con la invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se proporciona para el tratamiento de seres humanos y/o animales.

Formulaciones con fructanos como excipiente farmacéutico (iii)

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un agente activo y un excipiente farmacéutico seleccionado de fructanos, tales como inulina y goma arábiga o mezclas de los mismos, y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas preferiblemente comprenden una mezcla de fructano (especialmente inulina) y goma arábiga.

Se prefieren las formulaciones galénicas.

Descripción detallada de la invención

La esencia de la presente invención es un adsorbente de fosfato y la producción del mismo para el tratamiento de niveles elevados de fosfato sérico, siendo el adsorbente de fosfato a base de nanocristales de óxido de hierro espinela inversa, que unen irreversiblemente el fosfato en el tracto gastrointestinal, asegurando de este modo la eliminación segura del fosfato. La esencia de la invención incluye además la producción de un fármaco para la administración oral con un agente activo que consiste en nanocristales de óxido de hierro espinela inversa en una formulación farmacéutica y forma farmacéutica adecuadas.

La esencia de la invención reside además en que el núcleo de óxido de hierro espinela inversa del adsorbente de fosfato novedoso consiste en maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) con un componente magnetita (Fe_3O_4) definido por una proporción de iones ferrosos idealmente menor del 20 % y que contiene menos del 20 % de óxidos de hierro espinela no inversa (expresar la proporción de hierro ferroso en relación al hierro total como una relación molar es equivalente a dar el porcentaje en peso, ya que el hierro ferroso tiene un electrón más que el hierro férrico, que es despreciable en relación a la masa total). La realización de la invención incluye además que el agente activo del adsorbente de fosfato consiste en óxido de hierro espinela inversa monocristalino con tamaño de cristalito menor de 20 nm, preferiblemente de 2 a 20 nm, más preferiblemente entre 2 y 5 nm. La cristalización inicial en solución alcalina acuosa se produce en presencia de mono y/o disacáridos alifáticos y/o cíclicos (por ejemplo, fructosa, manosa) y/o alditoles (por ejemplo, manitol, sorbitol), que es necesario para obtener preferiblemente óxidos de hierro monocristalinos del tipo espinela inversa.

La esencia de la invención reside además en que el adsorbente de fosfato tiene un contenido de hierro que es de aproximadamente 3 a 60 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato. Este contenido de hierro cumple con los diferentes requisitos o necesidades de un adsorbente de fosfato. Por una parte, hay una necesidad de un mínimo de excipientes estabilizantes, lo que da como resultado una estabilidad de almacenamiento óptima, liberación de la superficie de hierro para la adsorción de fosfato, prevención de la aglomeración en el tracto intestinal y prevención de toxicidad relacionada con hierro en sistemas biológicos. Por otra parte hay una necesidad de una reducción en la sobrecarga de píldoras y no es beneficioso desde el punto de vista clínico minimizar el contenido del principio activo (es decir contenido de hierro) por debajo de aproximadamente 3 % del fármaco adsorbente total.

Otra realización de la invención es la necesidad de una oxidación controlada de las magnetitas producidas inicialmente añadiendo oxidantes y/o introduciendo aire ambiental u oxígeno gaseoso puro durante la aplicación de calor con el objeto de mantener la proporción de iones ferrosos por debajo del 20 % (peso/peso de hierro total). El

- principio de adsorción de fosfato en el cuerpo *in vivo* desde los fluidos biológicos o fluidos del tracto gastrointestinal y los contenidos completos del tracto gastrointestinal se basa en el desplazamiento del recubrimiento primario, que es necesario para la estabilización, por el fosfato. El recubrimiento primario asegura la estabilización temporal de los cristales de óxido de hierro espinela inversa en los fluidos mencionados anteriormente con el objeto de maximizar el área de superficie adsorptiva, que es al menos 200 m² por gramo de hierro. (A una densidad de una maghemita con una proporción pequeña de magnetita de 5 g/cm³, se calcula un área superficial de 233 m² por gramo de hierro total para un diámetro de cristal de 10 nm. Respectivamente, el área superficial total por gramo de hierro aumenta a 560 m² para un diámetro de cristal de 3 nm).
- Los cristales muy pequeños de óxido de hierro del tipo espinela inversa de acuerdo con la invención para usar como adsorbente de fosfato en el tratamiento de niveles séricos de fosfato anormalmente elevados se obtienen a partir de sales férricas de hierro y sales ferrosas de hierro por una reacción de precipitación en medio acuoso inducida añadiendo una base en presencia de material de recubrimiento monomérico o dimérico. Esta precipitación lleva a la formación de cristales de magnetita. Por oxidación adicional, los cristales de magnetita se convierten en cristales de maghemita. En comparación con este procedimiento, los óxidos de hierro de los documentos WO 2006/000547 A2 y WO 2008/071747A1 y de la patente US-7.767.851 B2 se producen exclusivamente a partir de cloruro férrico de hierro, lo que lleva a la formación de hidróxidos de hierro u oxi-hidróxidos de hierro pero no a la formación de magnetita o maghemita.
- La formación de óxidos de hierro del tipo espinela inversa requiere iones ferrosos en una relación estrecha con iones férricos. Una reacción de hierro ferroso solo por alcalinización no produce óxido de hierro espinela inversa. Lo mismo puede decirse para la reacción de hierro férrico solo con la adición de una base. Cuando la relación molar entre hierro férrico y hierro ferroso es menor de 0,4 o mayor de 0,7, se formarán otros óxidos de hierro además de magnetita o maghemita.
- Una realización de la presente invención es la producción de una dispersión de nanopartículas a partir de óxido de hierro espinela inversa en una precipitación alcalina acuosa en presencia de hidrato de carbonos de los monosacáridos y disacáridos y/o alditoles como matriz de reacción y material de recubrimiento primario para obtener un tamaño de cristallitos menor de 20 nm, preferiblemente de 2-20 nm y más preferiblemente de 2-5 nm. Los óxidos de hierro muy pequeños y estables proporcionan una gran área superficial para la adsorción de fosfato en el tratamiento de niveles altos de fosfato en pacientes con función renal deteriorada. Sorprendentemente, se encontró que los cristales de óxido de hierro espinela inversa producidos de esta forma tienen una adsorción de fosfato mucho mayor (ejemplos 1, 2, 3) que otros compuestos conocidos que unen fosfato a base de hidróxido de hierro (ejemplos comparativos 1 y 2).
- Una realización de la invención presentada aquí es un adsorbente de fosfato basado en una espinela de óxido de hierro que se produce por alcalinización de una mezcla de hierro ferroso y férrico. La base preferida para la alcalinización de la mezcla de reacción inicial es hidróxido de sodio. También puede usarse KOH. El hidróxido de amonio también puede usarse para este propósito (como se muestra en el ejemplo comparativo 3). Sin embargo, esto podría requerir la eliminación cuidadosa de los iones amonio, que son tóxicos para los mamíferos.
- Otra realización de la invención es la producción del adsorbente de fosfato a base de óxido de hierro espinela inversa en condiciones de enfriamiento. Esto queda claro tras la comparación entre el ejemplo 1 y el ejemplo 1B, los cuales difieren en que la producción se realiza con enfriamiento en el ejemplo 1. La adsorción de fosfato del ejemplo 1 es mayor que la del ejemplo 1B. Sin embargo, el ejemplo 1B aún tiene mayor adsorción de fosfato que otros adsorbentes de fosfato a base de óxido de hierro conocidos (y patentados) (ejemplos comparativos 1 y 2).
- Otra realización de la invención es la presencia de una matriz de hidrato de carbono durante la formación de los cristales de óxido de hierro. Idealmente, la matriz de azúcar consiste en monosacáridos y/o disacáridos tales como manosa, sacarosa, trehalosa, glucosa, ramnosa, galactosa, y/o alditoles tales como manitol o sorbitol. Esta matriz de azúcar forma un recubrimiento alrededor de los cristales durante la cristalización, previniendo su agregación en dispersiones acuosas. No obstante, este recubrimiento puede ser desplazado por el fosfato. Esto queda claro por la baja adsorción de fosfato en los ejemplos comparativos 3 y 4. En el ejemplo comparativo 3, las moléculas de citrato forman enlaces fuertes con la superficie del óxido de hierro por medio de dos grupos carboxilo que forman complejos, y las moléculas de citrato son reemplazadas por fosfato solo en cantidades muy pequeñas, como lo demuestra la baja unión de fosfato (ejemplo comparativo 3). Similar al ejemplo comparativo 4, en donde los grupos carboxilos del recubrimiento de carboxidextrano sufren una fuerte interacción con el núcleo de óxido de hierro. Este ejemplo ilustra que la adsorción de fosfato es muy baja si la unión del recubrimiento con el núcleo es muy fuerte. El recubrimiento de la superficie del cristal de óxido de hierro que usa carboxidextrano como material de recubrimiento previene también la sustitución del material de recubrimiento por iones fosfato como se muestra en el ejemplo comparativo 4 con las sustancias de magnetita-maghemita comercializadas Feraheme® y Resovist®.
- Otra realización de la invención es la adición de excipientes adecuados, que permiten el secado del producto hasta obtener un polvo fino y asegura la mezcla óptima con fluidos y otros contenidos del tracto gastrointestinal. Los ejemplos 1-5 muestran que las preparaciones farmacéuticas con la combinación de inulina y goma arábica tienen especialmente una alta adsorción de fosfato, como se muestra en los ejemplos 1, 1b, 5a y 5g. La comparación de

adsorción de fosfato en los ejemplos 1 y 2 muestra que la combinación de inulina y goma arábiga como excipiente farmacéutico es especialmente eficaz ya que se encontró que la adsorción de fosfato es menor en el ejemplo 2, en donde se usó inulina solamente, en comparación con el ejemplo 1.

5 Otra realización de la invención es una relación aumentada de la adsorción de fosfato en relación con la liberación de iones hierro libres. Los quelatos de hierro o sales de hierro del tipo citrato de hierro(III) o cloruro de hierro(III) son adsorbentes de fosfato muy eficaces. Los ejemplos comparativos 8 y 9 demuestran una alta adsorción de fosfato, pero también una liberación de iones de hierro libres por encima del 10 % del hierro inicial. En comparación con esta liberación obtenida de iones de hierro de quelatos de citrato de hierro, los hidróxidos de hierro cristalinos (ejemplos comparativos 1 y 2) muestran solo una liberación mínima de hierro pero con una adsorción de fosfato mucho menor. El cristal de óxido de hierro de magnetita- maghemita brinda suficiente estabilidad frente a la liberación de hierro con una capacidad alta de unión de hierro al mismo tiempo (ejemplo 1).

15 Otra realización de la invención es la adición de componentes adicionales, tales como ácido ascórbico.

Otra realización de la invención es el incremento de la adsorción de fosfato mediante la adición de un agente acidificante suave con efecto de disolución reductiva sobre el núcleo de óxido de hierro y una gran biocompatibilidad, como el ácido ascórbico. Como se muestra en la comparación del ejemplo 7A, 7B y 7C, la adición de ácido ascórbico incrementó drásticamente la adsorción de fosfato solo con un incremento menor de liberación de iones de hierro libre, la cual aún está muy por debajo del quelato de citrato de hierro(III). Por otro lado, la acidificación usando ácido clorhídrico no tiene influencia sobre la liberación de iones de hierro libre pero el incremento de adsorción de fosfato no es tan alto como con el ácido ascórbico, lo que conduce a la conclusión de que una reducción reductiva suave del núcleo de óxido de hierro con ácido ascórbico es más eficaz para aumentar las propiedades de unión de fosfato de las nanopartículas de magnetita-maghemita sintetizadas en la presente memoria.

25 Otra realización de la invención es el uso de gel de gelatina acuosa con una fuerza de gel de Bloom entre 10 y 300. Cuando se usa gelatina como vehículo, el principio activo se predispersa en una forma de aplicación final y se libera subsiguientemente en el intestino y en el contenido intestinal. Una forma de aplicación final del fármaco como cápsulas de gel o caramelos de gelatina con forma de gragea puede aumentar la adherencia del paciente en cuanto a la toma diaria del fármaco. Además, el gel de gelatina como vehículo del fármaco incrementa aún más la adsorción de fosfato como se muestra en el ejemplo 7d.

Otra parte esencial de la invención es la opción de producir cristales de óxido de hierro del tipo espinela inversa sin recubrimiento primario (ii). El adsorbente de fosfato que se prepara de esta forma (véase el ejemplo 6) tiene una menor adsorción de fosfato en comparación con el mismo adsorbente de fosfato producido sin un recubrimiento de compuesto (ii); sin embargo, la capacidad de unión de fosfato de esta forma sin recubrir es mayor que la de los adsorbentes de fosfato a base de hidróxido de hierro conocidos (véanse los ejemplos comparativos 1 y 2).

40 Además de asegurar la unión óptima del fosfato, un adsorbente de fosfato a base de hierro debe lo más estable posible para minimizar la liberación de hierro de los cristales. La magnetita del grupo de los óxidos de hierro espinela inversa se oxida fácilmente, por lo que es menos estable. Sin oxidación controlada, las magnetitas estarían sometidas a oxidación espontánea durante el almacenamiento, liberando iones ferrosos y férricos, lo que podría causar efectos adversos no deseados cuando dicha preparación se usa en los pacientes. Por lo tanto es necesario y preferido llevar a cabo una oxidación controlada y eliminar cualquier ion de hierro liberado durante esta reacción. La oxidación se puede inducir mediante la adición de peróxido de hidrógeno como oxidante en solución acuosa o mediante la introducción de aire ambiental u oxígeno puro en la solución acuosa. Los iones de hierro que se liberan durante la oxidación preferiblemente se separan y eliminan en una etapa adicional (véase la etapa (5) usando sedimentación de la dispersión magnética con un imán o centrifugación y separación del sobrenadante. Además, estos productos de reacción se pueden eliminar por diálisis, ultrafiltración o diafiltración.

50 Como se describió previamente, los iones de hierro(III) pueden ser la base para los adsorbentes de fosfato a base de metal, tal como en la forma de citrato de hierro(III) con una alta capacidad de unión de fósforo. Kwok et al. describen en la patente US-7.767.851 B2 la producción y el uso de un citrato de hierro(III) de grado farmacéutico como fármaco oral de unión a fosfato para tratar niveles elevados de fosfato sérico. Sin embargo, una desventaja importante de dichas sales o quelatos de hierro altamente solubles, tales como el citrato de hierro(III), es la liberación de iones de hierro libre, como se puede ver en los ejemplos comparativos 8 y 9, lo que conduce bioquímicamente a estrés oxidativo con un alto riesgo de toxicidad por hierro. Adicionalmente, en los pacientes con hiperfosfatemia tratados casi de por vida hay un riesgo de sobrecarga sistémica de hierro debida a la absorción intestinal de hierro de los iones de hierro libre, lo que ha sido demostrado para el citrato de hierro(III) (Heinrich, 1987). Esto tiene como resultado una relación riesgo-beneficio limitada para estos tipos de compuestos de hierro como adsorbentes de fosfato.

65 En contraposición a esto, los adsorbentes de fosfato de esta invención no exhiben dicha liberación desventajosa de hierro libre (véanse también los Ejemplos), lo que los hace adecuados para usar en el tratamiento de la hiperfosfatemia, también durante periodos de tiempo largos.

La magnetita pura tiene un 30 % de iones ferrosos expresados en relación con el hierro total (relación molar). (Expresar la proporción de hierro ferroso en relación con el hierro total como relación molar es equivalente a dar el porcentaje en peso debido a que el hierro ferroso tiene un electrón más que el hierro férrico, lo que es despreciable en relación a la masa total). Otra parte esencial de la invención es un adsorbente de fosfato a base de óxido de hierro espinela inversa con una proporción de óxidos de hierro ferroso de menos del 20 %, preferiblemente menos del 15 %, más preferiblemente menos del 10 % y aún más preferiblemente de menos del 5 % o menos del 3 % del hierro total.

La presente invención se ilustra en más detalle mediante las siguientes figuras y ejemplos, pero la invención no está limitada a los mismos. Las referencias se incorporan a la presente como referencias. Las figuras muestran:

Figura 1. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM) de los ejemplos de producción

(A), (C) Ejemplo 1

(B), (D) Ejemplo comparativo 3

La Imagen de TEM del ejemplo 1 (A) muestra los cristales extremadamente pequeños como nubes levemente electrodensas. Los cristales individuales son demasiado pequeños para la resolución utilizada. Hay solamente algunas acumulaciones de cristales levemente más grandes, de los cuales solo se forman cantidades muy pequeñas usando este procedimiento de producción. En comparación, la imagen de TEM de una muestra producida de acuerdo con el ejemplo comparativo 3 (B) muestra cristales marcadamente más grandes y ninguna nube de cristales muy pequeños. Los patrones de difracción electrónica del ejemplo 1 (C) corresponden débilmente pero de forma definitiva a los patrones típicos de la magnetita y la maghemita. El patrón de difracción electrónica es muy obvio para la muestra del ejemplo comparativo 3 debido a los cristales más grandes y también concuerda con los patrones típicos de la magnetita y la maghemita.

Figura 2. Adsorción de fosfato y liberación de hierro de adsorbentes de fosfato de la invención en comparación con adsorbentes de fosfato de la técnica previa.

Ejemplos

Métodos analíticos y determinación de la unión de fosfato *in vitro*

Determinación de capacidad de unión de fosfato en solución acuosa

Se determinó la adsorción de fosfato en solución acuosa de fosfato de sodio a pH 3; 5,5; y 8. Se preparó una solución de fosfato 40 mM (solución A) usando dihidrógeno fosfato de sodio (S0751, Sigma-Aldrich, Múnich, Alemania). Se ajustó el pH mediante la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico.

Usando la solución A como medio acuoso, los inventores prepararon las soluciones de los adsorbentes de fosfato a base de hierro, en una concentración de 0,1 M con respecto al hierro, obtenidas de acuerdo con los ejemplos de producción y los ejemplos comparativos que se presentan más adelante en la presente memoria (solución B). Se agitó suavemente una alícuota de 10 ml de la solución B en un baño de agua durante dos horas a 37 °C. Después de la incubación, las muestras se centrifugaron durante 10 min (RCF: 2700). Se filtró el sobrenadante otra vez con un filtro de ultracentrifuga de 30 kD. Se determinó el contenido de fosfato del filtrado por HPLC (ICS-3000, Dionex) con una columna IonPac AS14A de 4x250 mm a una velocidad de flujo de 1 ml/min usando carbonato de sodio 8 mM/hidrógeno carbonato de sodio 1 mM como eluyente y un volumen de inyección de 0,02 ml.

Determinación de la capacidad de unión de fosfato en contenidos gastrointestinales simulados

Se usó Nutricomp MCT (B. Braun, Melsungen, Alemania) como suspensión alimenticia normalizada para simular los contenidos gástricos. De acuerdo con el fabricante, 100 ml de esta suspensión alimenticia contiene 86,6 mg de fósforo. Durante la digestión normal, la mayor parte del fosfato que se ingiere con la comida se libera a partir de compuestos orgánicos de fosfato mediante la acción de las fosfatasas alcalinas y se absorbe entéricamente en el duodeno. Por lo tanto lo más importante para un adsorbente de fosfato adecuado es unir el suficiente fosfato liberado a pH superiores a 7. Para simular este entorno del tracto gastrointestinal, la suspensión de Nutricomp MCT usada en estos experimentos se alcalinizó con carbonato de sodio. Se ajustó el pH del Nutricomp MCT a 7,54 añadiendo solución de carbonato de sodio 1 M (Natrium Carbonat Decahydrat, Sigma-Aldrich N.º 71538). El Nutricomp MCT contiene fósforo en la forma de compuestos orgánicos de fosfato. En los experimentos que se describen más adelante en la presente memoria, los inventores no añadieron fosfatasas alcalinas para liberar el fosfato de estos compuestos, sino que en su lugar suplementaron el Nutricomp MCT con fosfato. Se suplementó una muestra de 400 ml de solución de Nutricomp MCT con 1,62 g de dihidrógeno fosfato de sodio (S0751, Sigma-Aldrich, Munich, Alemania) disuelto en 6 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Para el ajuste del pH, se añadió 14 ml de solución de carbonato de sodio 1 M (Sigma-Aldrich, N.º 71538). La mezcla resultante se denomina en lo sucesivo suspensión alimenticia A. Se añadieron los adsorbentes de fosfato a base de hierro a alícuotas de 15 ml de

suspensión alimenticia A de acuerdo con los ejemplos de producción y comparativos que se presentan más adelante en la presente memoria. La cantidad añadida dio como resultado una concentración de hierro de 0,1 M (mezcla de incubación B). Se agitó una alícuota de 10 ml de dicha mezcla de incubación B en un baño de agua durante 2 horas a 37 °C. Después de este periodo de incubación, se centrifugó la mezcla de incubación B (RCF 2700). Se filtró otra vez el sobrenadante con un filtro de ultracentrífuga con una membrana de separación de 30 kD. El contenido de fosfato del filtrado se determinó por HPLC (ICS-3000, Dionex) con una columna IonPac AS14A de 4x250 mm a una velocidad de flujo de 1 ml/min usando carbonato de sodio 8 mM/hidrógeno carbonato de sodio 1 mM como eluyente y un volumen de inyección de 0,02 ml.

10 Determinación de iones de hierro libre durante la prueba de adsorción de fosfato

Se determinó el contenido total de hierro en la prueba de adsorción de fosfato filtrado por reducción de todos los iones de hierro a hierro ferroso usando el reactivo clorhidrato de hidroxilamina. Se midió el complejo coloreado de ortofenantrolina ferrosa a 510 nm de absorbancia en un espectrofotómetro Thermoscientific Genesys 6.

15 Ejemplo comparativo 1

Se preparó un adsorbente de fosfato a base de hidróxido de hierro de acuerdo con el ejemplo de producción 3 del documento WO 2006/000547 A2. Este método describe la producción de un adsorbente de fosfato a base de hierro con unión optimizada a fosfato.

Se preparó una solución de 52 g de carbonato de sodio decahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 71538) en 78 g de agua bidestilada (solución 1). Se preparó una segunda solución de 38 g de nitrato de hierro(III) nonahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31233) en 16 g de agua bidestilada (solución 2). Se añadió la solución 2 gota a gota a la solución 1 con agitación fuerte durante 30 min. La solución resultante (solución 3) se continuó agitando durante otros 60 min a temperatura ambiente y después se dializó contra agua en un tubo de diálisis (tubo de diálisis Spectra Por, membrana RC, corte 12-14 kD). Se continuó con este procedimiento hasta que, después de repetir el intercambio con agua, la conductividad de la solución filtrada fue < 0,5 mS/cm. Se tomó una alícuota de 100 ml del retenido, a lo que se añadió 6 g de almidón de maíz (Sigma-Aldrich, N.º S 4126) y 6 g de sacarosa (Sigma-Aldrich, N.º S 7903). La dispersión turbia de color rojo-pardo se redujo a 60 ml a 60 °C en un vaporizador rotatorio y se secó durante una noche a 60 °C en una secadora de armario. El polvo de color rojo-pardo resultante se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez. El polvo final tiene un contenido de hierro de 276 mg/g.

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	4109	2667	1442	35,1	25,85
5,5	3990	2735	1254	31,43	22,45
8	3985	3201	784	19,67	14,04

Ejemplo comparativo 1: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6870	5611	1259	18,3	22,52
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					0,01

Ejemplo comparativo 1: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

35 Ejemplo comparativo 2

Se preparó un adsorbente de fosfato a base de hidróxido de hierro de acuerdo con el ejemplo de producción 2 del documento WO 2008/071747.

Se preparó una solución de 15 g de carbonato de sodio decahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 71538) en 50 g de agua bidestilada (solución 1). Se preparó una segunda solución de 13,5 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) en 22,5 g de agua bidestilada (solución 2). Se preparó la suspensión 3 añadiendo 3,68 g de almidón de patata (Sigma-Aldrich, N.º S 5241) a 20 g de agua bidestilada. Se combinaron las soluciones 1 y 2 con agitación fuerte transfiriendo en forma continua y simultánea las dos soluciones a un recipiente de reacción a una velocidad de flujo de 2 ml/min a temperatura ambiente. La suspensión turbia rojo-pardo resultante se agitó durante otra hora a 25 °C y después se filtró a través de un papel de filtro de grado 595 (Schleicher-SchQII). Se resuspendió el retenido del filtro mediante lavado del filtro en 90 g de agua bidestilada. Esta filtración y resuspensión se repitió dos veces. La suspensión se filtró luego una vez más, y se despegó el retenido seco rojo-pardo del filtro y se resuspendió en 7,5 g de agua bidestilada, 3,7 g de sacarosa y 12 g de etanol (la calidad más pura) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se redujo a 10 ml en un vaporizador rotatorio y se secó durante una noche a 60 °C en una secadora de armario. El polvo fino que se obtuvo mediante molienda con

mortero y almirez tiene un contenido de hierro de 186 mg/g de sustancia seca.

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	4109	2667	1627	39,6	29,13
5,5	3990	2473	1517	38,02	27,16
8	3985	2797	1188	29,81	21,27

Ejemplo comparativo 2: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.

En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6870	5516	1354	19,7	23,98

hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial

0,121

Ejemplo comparativo 2: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT.

En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

5 Ejemplo comparativo 3

Se preparó una dispersión de óxido de hierro espinela inversa con un recubrimiento que forma complejo de ácido cítrico de acuerdo con la publicación de Sahoo (Sahoo et al. 2005).

- 10 Se preparó una solución de 1,72 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 44939) en 40 ml de agua bidestilada desoxigenada (solución A). Se preparó una segunda solución de 4,7 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) en 40 ml de agua bidestilada desoxigenada (solución B). Se combinaron las soluciones A y B en una atmósfera de argón y se calentaron, con agitación, a 80 °C (solución C). A esta temperatura, se suplementó rápidamente la solución C con 10 ml de solución de hidróxido de amonio al 28 % en una atmósfera de argón (solución D). La solución D se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante 30 min, a la que luego se le añadió rápidamente 2 g de ácido cítrico (Sigma-Aldrich, N.º 251275) disueltos en 4 ml de agua bidestilada. La suspensión de color negro-pardo resultante se agitó en un recipiente abierto con acceso libre al aire ambiental durante otros 90 min a 95 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó la dispersión en un magneto (1 Tesla) y se dializó el sobrenadante contra 3 l de agua bidestilada en un tubo de diálisis (tubo de diálisis Spectra Por, membrana RC, corte 12-14 kD). Se intercambió el agua hasta una conductividad en el filtrado de < 0,5 mS/cm. La dispersión resultante se redujo a 30 ml en un vaporizador rotatorio y después se suplementó con 3 g de inulina y se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente. La suspensión resultante se secó durante una noche a 60 °C. La sustancia seca se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez. El polvo final tiene un contenido de hierro de 376 mg/g de sustancia seca y una proporción de hierro ferroso de 3,76 % en relación al hierro total.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6870	6118	752	10,95	13,48

hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial

0,01

Ejemplo comparativo 3: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT.

En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo comparativo 4

- 30 Se probaron dispersiones coloidales comercializadas (Resovist®, Feraheme®) de cristales de óxido de hierro de magnetita-maghemita a nanoescala con recubrimiento de dextrano modificado para estudiar su capacidad de unión de fosfato en una solución de fosfato a pH 8. El Feraheme® tiene un recubrimiento de carboximetildextrano y está disponible en una solución 0,54 M en relación al hierro. El Resovist® tiene un recubrimiento de carboxidextrano y está disponible en una solución 0,5 M en relación al hierro. Los experimentos de unión se llevaron a cabo usando concentraciones de incubación correspondientes a las de los experimentos que se han descrito anteriormente.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	3985	3675	310	7,8	5,6

Ejemplo comparativo Feraheme®: Adsorción de fosfato en solución acuosa a pH 8.

En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	3985	3401	584	14,7	10,5

Ejemplo comparativo Resovist®: Adsorción de fosfato en solución acuosa a pH 8.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo comparativo 5

- 5 Se preparó un adsorbente de fosfato a base de hidróxido de hierro de acuerdo con el ejemplo de producción 3 del documento WO 2006/000547 A2. Este método describe la producción de un adsorbente de fosfato a base de hierro con unión optimizada de fosfato. Sin embargo, en comparación con el método divulgado en el documento WO 2006/000547 A2, los inventores usaron inulina y goma arábiga en lugar de almidón.
- 10 Se preparó una solución de 52 g de carbonato de sodio decahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 71536) en 78 g de agua bidestilada (solución 1). Se preparó una segunda solución de 38 g de nitrato de hierro(III) nonahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31233) en 16 g de agua bidestilada (solución 2). Se añadió la solución 2 gota a gota a la solución 1 con agitación fuerte durante 30 min. La solución resultante (solución 3) se continuó agitando durante otros 60 min a temperatura ambiente y después se dializó contra agua en un tubo de diálisis (tubo de diálisis Spectra Por, membrana RC, corte 12-14 kD). Se continuó con este procedimiento hasta que, después de repetir el intercambio con agua, la conductividad en el filtrado fue de < 0,5 mS/cm. Se tomó una alícuota de 100 ml del retenido, a la que se añadieron en forma sucesiva 3 g de inulina (Sigma-Aldrich I2255, Chicory), 3 g de goma arábiga (Acaciabaum, calidad reactivo, Sigma G9752), y 6 g de sacarosa (Sigma-Aldrich, N.º S 7903). La dispersión turbia de color rojo-pardo se redujo a 60 ml a 60 °C en un vaporizador rotatorio y se secó durante una noche a 60 °C en una secadora de armario. El polvo de color rojo-pardo resultante se molió con mortero y almirez, dando un polvo fino con un contenido de hierro de 263,5 mg/g.

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	3471	2251	1220	35,1	21,52
5,5	3705	2498	1207	32,58	21,38
8	3777	3119	658	17,42	11,48

Ejemplo comparativo 5: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo comparativo 6

- 25 Se preparó la precipitación de nanopartículas de óxido de hierro de magnetita-maghemita en una síntesis de una etapa en una solución de manosa de acuerdo con el ejemplo 5 del documento WO 2007/095871 A2 (Horak).
- 30 Se mezclaron 10 ml de una solución de D-manosa 50 % en peso (Sigma-Aldrich, N.º 63582) con agitación con 10 ml de una solución acuosa con 1,51 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) y 0,64 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 44939). Se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido de amonio 7,5 % (2 ml/min) con agitación suave hasta alcanzar un pH de 12, el cual se consiguió después de añadir 16 ml de hidróxido de amonio. Luego se calentó la mezcla a 60 °C y se mantuvo así durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se sonicó la mezcla a 860 W durante 2 min (Sonorex Typ RK156 BH, Bandelin GmbH, Berlín). La dispersión que se obtuvo de esa manera se dializó en tubos contra agua (corte 12-14 kD, celulosa regenerada, Spectra Por) durante 24 horas con cinco cambios del agua (2 l). Se redujo el volumen por evaporación y finalmente se secó durante una noche a 60 °C. El polvo que se obtuvo de esa manera tiene un contenido de hierro de 470 mg por gramo de material seco y una proporción de hierro ferroso de 1,7 % en relación al hierro total en peso.

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	3822	3627	195	5,1	3,4
5,5	3936	3747	189	4,8	3,4
8	3857	3726	131	3,4	2,3

Ejemplo comparativo 6: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6605	6058	547	9,7	10,0
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					0,016
Ejemplo comparativo 6: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

Ejemplo comparativo 7

- 5 La unión de fosfato del fármaco aprobado Renvela® con carbonato de sevelamer como sustancia farmacológica activa se probó en Nutricomp en un escenario idéntico al de los adsorbentes de fosfato a base de hierro. El peso absoluto inicial del carbonato de sevelamer fue de 197 mg. Esto da como resultado una relación molar de 1:0,16 de unidades alil-amina: PO₄.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6821	4747	2074	30,4	10,5
Ejemplo comparativo 7: Adsorción de fosfato en solución acuosa a pH 8. S = carbonato de sevelamer En este experimento, el peso absoluto inicial de carbonato de sevelamer era 197 mg					

10

Ejemplo comparativo 8

- 15 Se preparó una forma soluble de citrato férrico como sustancia farmacológica activa del fármaco oral de unión a fosfato Zerenex® (actualmente en ensayos clínicos de fase III) de acuerdo con la patente US-7.767.851 B2 de Kwok et al. del ejemplo 1.

20 Se añadió lentamente una solución de hidróxido de sodio 5 M (10 ml por minuto) a 27,3 ml de una solución de cloruro de hierro(III) hexahidratado 1,85 M (Sigma-Aldrich, N.º 31232) a temperatura ambiente hasta conseguir un pH de 7 (fueron necesarios 11 ml de hidróxido de sodio 5 M). Esta mezcla se sonicó a 860 W durante 2 min (Sonorex Typ RK 156 BH, Bandelin GmbH, Berlín) para descomponer los agregados. Se filtró esta mezcla usando un filtro de papel de celulosa doblado (Rotilabo®-Faltenfilter, celulosa). El filtrado se centrifugó a 1500 rcf durante 10 min, se redispersó con agua y se centrifugó nuevamente, se repitió la redispersión y centrifugación 3 veces más. Se descartó el sobrenadante y el sedimento restante se analizó para determinar el contenido de hierro. Se añadió 5 % de ácido cítrico (peso/volumen) para obtener una relación molar de iones de hierro: citrato 1:1 y se calentó la mezcla a 80 °C con agitación suave. Posteriormente se añadió ácido cítrico adicional hasta obtener una solución transparente de color marrón oscuro con un pH por debajo de 0,8. Esta etapa dura 48 horas con agitación a 80 °C durante 8 horas al día y con descanso por la noche a temperatura ambiente. Se centrifugó esta dispersión a 1500 rcf durante 15 min. Se mezcló el sobrenadante con 5 volúmenes de etanol y con agitación suave y se formó un precipitado de color beige pálido. Esta suspensión se centrifugó a 1500 rcf durante 10 minutos. Se descartó el sobrenadante, se resuspendió el sedimento y se centrifugó nuevamente con etanol dos veces. Se secó el precipitado durante una noche a 60 °C y la sustancia seca resultante se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez. Este polvo no se cribó como se describe en el ejemplo 1 de la patente 7.767.851 B2 de Kwok et al.

- 35 El polvo final que se obtuvo de esta forma tiene un contenido de hierro de 226 mg/g y una proporción de hierro ferroso de 3,79 % en relación al hierro total.

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	3813	1184	2629	69,9	47,1
5,5	3918	1289	2629	67,1	47,2
8	3868	1491	2377	61,5	42,5
Ejemplo comparativo 8: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	5982	2754	3228	54	57,7
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					30,6
Ejemplo comparativo 8: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

40

Ejemplo comparativo 9

Para obtener una mejor forma soluble de citrato hierro, se disolvieron 30 g de citrato de hierro(III) tribásico monohidratado comercializado (Fluka 44941) en 200 ml de agua bidestilada a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 150 ml de etanol puro. La suspensión resultante se centrifugó a 1500 rcf durante 10 min. Se extrajo el sobrenadante y el sedimento se resuspendió en 100 ml de etanol agitado durante 5 min y se centrifugó nuevamente. El sedimento se secó al aire.

El polvo final que se obtuvo de esta manera tiene un contenido de hierro de 218 mg/g y una proporción de hierro ferroso de 5,3 % en relación al hierro total.

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	3822	1035	2787	72,9	51,75
5,5	3936	1096	2839	72,14	52,38
8	38,57	1018	2839	73,62	52,66

Ejemplo comparativo 9: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6301	1702	4599	73	84
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					17

Ejemplo comparativo 9: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo 1

Se preparó un adsorbente de fosfato a base de magnetita-maghemita mediante precipitación a partir de una solución de hierro ferroso y férrico en presencia de una base.

Se preparó una solución mediante disolución de 7,55 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) en 50 ml de agua bidestilada enfriada a 4 °C (solución A). Se preparó una segunda solución mediante disolución de 3,2 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma- Aldrich, N.º 44939) en solución A (solución B). Se preparó una tercera solución mediante disolución de 25 g de D-manosa (Sigma-Aldrich, N.º 63582) en agua bidestilada enfriada a 4 °C (solución C). Se combinaron las soluciones B y C y se agitaron durante 2 min (solución D). Se suplementó la solución D con 100 ml de NaOH 1,5 M (enfriado a 4 °C) y la mezcla resultante se agitó 5 min a 4 °C hasta que se obtuvo un coloide homogéneo (aproximadamente 5 min). A continuación se calentó el coloide a 60 °C y se agitó durante 15 min a 60 °C. A continuación, se enfrió la solución a temperatura ambiente con agitación durante 15 min y se redujo a 100 ml usando ultrafiltración (10 kD, Spectrum, Hollow Fiber, PES). La solución se dializó 5 veces contra 2 litros de agua bidestilada en tubos de diálisis (corte 12-14 kD, celulosa regenerada, Spectra Por) hasta que no se detectó más hierro o cloruro en el filtrado. La cantidad total de 200 ml de solución coloide que se obtuvo después de la diálisis se mezcló con 25 ml de agua bidestilada en la cual se había disuelto 0,1 g de manosa, 3 g de goma arábiga (Acaciabaum, calidad reactivo, Sigma G9752), y 3 g de inulina (Sigma Aldrich I2255, Chicory), que se habían disuelto juntos en 25 ml de agua bidestilada. Esta dispersión se agitó durante 3 min y se suplementó con etanol 100 % para dar 1 l. Esta etapa precipitó las nanopartículas, que se separaron por centrifugación a 800 rcf. El sedimento se secó durante una noche a 60 °C. La sustancia seca resultante se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez.

El polvo final tiene un contenido de hierro de 157 mg/g de sustancia seca y una proporción de hierro ferroso de 2,04 % en relación al hierro total.

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	4136	690	3446	83,1	67,65
5,5	4109	981	31,28	76,1	61,51
8	4120	2384	1735	42,1	32,12

Ejemplo comparativo 9: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6870	3302	3568	51,9	63,2
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					1,8
Ejemplo 1: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

Ejemplo 1B

5 La producción del ejemplo 1B es idéntica a la producción de acuerdo con el ejemplo 1 excepto que las etapas individuales no se llevan a cabo con soluciones enfriadas. Todas las etapas de la preparación del adsorbente de fosfato de acuerdo con el ejemplo 1B se llevaron a cabo a temperatura ambiente. El polvo de óxido de hierro que se preparó de acuerdo con el ejemplo 1B tiene un contenido de hierro total de 250 mg con una proporción de 5,28 % de hierro ferroso en relación al hierro total (peso/peso).

10

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	6870	4371	2499	36,4	44,57
Ejemplo 1 B: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

Ejemplo 2

15 Se preparó un adsorbente de fosfato a base de magnetita-maghemita mediante precipitación a partir de una solución de hierro ferroso y férrico en presencia de una base. Se preparó una solución mediante disolución de 7,2 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) y 10 g de D-manosa (Sigma-Aldrich, N.º 63582) en 25 ml de ácido clorhídrico 0,4 M con una temperatura de 4 °C (solución A). Se preparó la solución B añadiendo 3,5 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 44939) a la solución A. Se agitó la solución B a 4 °C durante 5 min. Se añadió rápidamente la solución B a 80 ml de ácido clorhídrico 1,5 M (solución C). Se agitó la solución C a 4 °C hasta que se obtuvo una suspensión de color negro-pardo. A continuación se calentó la solución C a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante otros 30 min. Se suplementó la dispersión con 3 g de inulina (Sigma-Aldrich I2255, Chicory) y se agitó durante otros 3 min. Se extrajo la dispersión de la placa calefactora y se agitó a temperatura ambiente hasta que se enfrió a temperatura ambiente. Esta dispersión se centrifugó a 1500 rcf durante 10 min. Se dispersó el sedimento con cinco veces su volumen de solución de inulina 3 % y se centrifugó en dichas condiciones. Esta etapa se repitió 5 veces. El sedimento final que se obtuvo después de finalizar la centrifugación se secó durante una noche a 60 °C. El granulado resultante se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez.

20

25 El polvo final que se obtuvo de esta manera tiene un contenido de hierro de 307 mg/g y una proporción de hierro ferroso de 9,57 % en relación al hierro total.

30

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	3212	1628	1584	49,3	28,2
5,5	3312	1852	1461	44,1	25,91
8	3395	2355	1040	30,63	18,69
Ejemplo 2: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	7468	4863	2606	34,9	47,51
Ejemplo 2: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

Ejemplo 3

35 Se preparó un adsorbente de fosfato a base de magnetita-maghemita mediante precipitación a partir de una solución de hierro ferroso y férrico en presencia de una base. Se preparó una solución mediante disolución de 7,2 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) en 25 ml de ácido clorhídrico 0,4 M con una temperatura de 4 °C (solución A). Se preparó la solución B añadiendo 3,5 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 44939) a la solución A. Se disolvieron diez gramos de manitol (Sigma-Aldrich, N.º M 4125) en 80 ml de solución de hidróxido de sodio 1,5 M (solución C). Se añadió rápidamente la solución B a la solución C, y se agitó la mezcla a 4 °C hasta que se obtuvo una suspensión de color negro-pardo. Esta suspensión se suplementó con 3 g de almidón de patata (Sigma-Aldrich, N.º S4251) y se calentó a 60 °C con agitación. A esta suspensión se

40

añadió 5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % en cantidades de 1 ml, agitando durante 1 min a 60 °C después de cada adición. Cinco minutos después de la última adición, se demostró la ausencia de peroxidasa usando la prueba de Quantofix Peroxid 100 (Merck KdA). La suspensión que se obtuvo de esta manera se suplementó con 3 g de inulina (Sigma Aldrich I2255, Chicory), y la suspensión resultante se continuó agitando sin calentamiento adicional hasta que se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 20 min). Después de enfriar, se añadió 3 g de carboximetilcelulosa (Sigma-Aldrich, N.º C9481, calidad USP). La suspensión resultante se centrifugó (1500 rcf, 10 min). Se resuspendió el sedimento con cinco veces su volumen de solución de sacarosa 2 % y se centrifugó. Esta etapa se repitió cuatro veces. El sedimento resultante se secó durante una noche a 60 °C en un homo. El granulado resultante se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez.

El polvo de óxido de hierro final tiene un contenido de hierro de 298,03 mg/g y una proporción de hierro ferroso de 11,18 % en relación al contenido de hierro total (peso/peso).

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	3725	1963	1742	46,8	32,21
5,5	37,62	2107	1655	43,99	29,51
8	3809	2716	1093	28,7	19,4

Ejemplo 3: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	7468	4854	2614	35	47,88

Ejemplo 3: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo 4

Se preparó un adsorbente de fosfato a base de magnetita-maghemita mediante precipitación a partir de una solución de hierro ferroso y férrico en presencia de una base. Se preparó una solución mediante disolución de 7,2 g de cloruro de hierro (III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) en 25 ml de ácido clorhídrico 0,4 M con una temperatura de 4 °C (solución A). Se preparó la solución B añadiendo 3,5 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 44939) a la solución A. Se disolvieron diez gramos de sacarosa (Sigma-Aldrich, N.º S0389) en 80 ml de solución de hidróxido de sodio 1,5 M (solución C). Se añadió rápidamente la solución B a la solución C y se agitó la mezcla a 4 °C hasta que se obtuvo una suspensión de color negro-pardo. Esta suspensión se suplementó con 3 g de almidón de patata (Sigma-Aldrich, N.º S4251) y se calentó a 60 °C con agitación. A esta suspensión se añadió 5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % en cantidades de 1 ml, agitando durante 1 min a 60 °C después de cada adición. Cinco minutos después de la última adición, se demostró la ausencia de peroxidasa usando la prueba Quantofix Peroxid 100 (Merck KdA). La suspensión que se obtuvo de esta manera se suplementó con 3 g de inulina (Sigma Aldrich I2255, Chicory), y la suspensión resultante se continuó agitando sin calentamiento adicional hasta que se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 20 min). Después de enfriar, se añadió 3 g de carboximetilcelulosa (Sigma-Aldrich, N.º C9481, calidad USP). La suspensión resultante se centrifugó (1500 rcf, 10 min). Se resuspendió el sedimento con cinco veces su volumen de solución de sacarosa al 2 % y se centrifugó. Se repitió esta etapa cuatro veces. El sedimento resultante se secó durante una noche a 60 °C en un homo. El granulado resultante se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez.

El polvo de óxido de hierro resultante tiene un contenido de hierro de 353,51 mg/g y una proporción de hierro ferroso de 4,73 % en relación al hierro total (peso/peso).

pH	PO ₄ mg/ml	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
3	3725	2564	1161	46,8	31,2
5,5	3762	2809	953	25,33	17,06
8	3809	3177	632	16,59	11,32

Ejemplo 4: Adsorción de fosfato en solución acuosa a diferentes pH.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	7468	5784	1684	22,5	29,83

Ejemplo 4: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo 5

Usando el procedimiento de producción del ejemplo 1, los inventores probaron diferentes combinaciones de recubrimiento primario y excipientes secundarios con respecto a la adsorción de fosfato.

En todos los casos, se prepararon las soluciones usando 50 ml de ácido clorhídrico 0,4 M, en el cual se disolvieron 14,4 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich No. 31232) y 7 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich No. 44939) junto con el material de recubrimiento primario como se presenta en la columna "Recubrimiento primario" de la tabla siguiente (solución A). Se añadió la solución A en forma abrupta a 80 ml de solución de hidróxido de sodio 1,5 M enfiada en hielo y se agitó durante 5 min. La suspensión resultante se suplementó con el excipiente respectivo como se presenta en la columna "Excipientes" de la tabla siguiente. La suspensión resultante se agitó durante 30 min en un baño de agua enfiado en hielo. A continuación, se añadió 2 ml de peróxido de hidrógeno 15 % a la suspensión. La dispersión resultante se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se centrifugó la suspensión obtenida de esta manera (10 min a 1500 rcf), se descartó el sobrenadante, y se secó el sedimento durante una noche a 60 °C.

	Recubrimiento primario	Excipiente	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
Ejemplo 5a	Carmelosa 15g	2 g inulina 2 g goma arábica 2 g almidón	30,3 %
Ejemplo 5b	Ninguno	3 g goma arábica	11,2 %
Ejemplo 5c	Lecitina 5 g	2 g goma arábica 2 g almidón	12,5 %
Ejemplo 5d	Carmelosa 15 g	2 g goma arábica 2 g almidón	14,3 %
Ejemplo 5e	Maltodextrina 15 g	Ninguno	13,2 %
Ejemplo 5f	Manitol 15 g	Ninguno	9,6 %
Ejemplo 5g	Manitol 15 g	3 g inulina 3 g goma arábica	34,8 %

Ejemplo 5: Adsorción de fosfato en solución acuosa de fosfato 40 mM a pH 5.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo 6

Se preparó un adsorbente de fosfato a base de magnetita-maghemita mediante precipitación a partir de una solución de hierro ferroso y férrico en presencia de una base. Se preparó una solución mediante disolución de 7,2 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) en 25 ml de ácido clorhídrico 0,4 M con una temperatura de 4 °C (solución A). Se preparó la solución B añadiendo 3,5 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 44939) a la solución A. Se suplementó la solución B con 70 ml de solución de hidróxido de sodio 1,5 M (enfiado a 4 °C) y se agitó la mezcla a 4 °C hasta que se obtuvo una suspensión de color negro-pardo. Esta suspensión de color negro-pardo se suplementó con 2 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %, se calentó la suspensión a 75 °C, y se mantuvo la suspensión a esta temperatura con exposición libre al aire ambiental durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se probó la suspensión para determinar la ausencia de peróxidos usando la prueba Quantofix Peroxid 100 (Merck KdA).

La suspensión que se obtuvo de esta manera se suplementó sucesivamente con 3 g de almidón de patata (Sigma-Aldrich, N.º S4251) y 3 g de goma arábica (árbol de acacia, Calidad reactivo, Sigma G9752), disuelto cada uno en 15 ml de NaOH 1,5 M y esperando 5 min después de cada adición. Además, se añadieron sucesivamente 4 g de inulina y 3 g de inulina (Sigma Aldrich I2255, Chicory) y 0,1 g de carboximetilcelulosa de sodio como polvos, agitando durante 5 min después de cada adición. Esta suspensión se centrifugó a 700 rcf durante 15 min y se descartó el sobrenadante; se resuspendió el sedimento resultante con 30 ml de solución de sacarosa al 2 % y se centrifugó, y esta etapa se repitió 5 veces.

Se secó el sedimento durante una noche a 60 °C en un horno. El granulado resultante se molió hasta obtener un polvo fino con mortero y almirez.

El polvo de óxido de hierro final tiene un contenido de hierro de 207 mg/g con una proporción de hierro ferroso de 3,13 % en relación al contenido de hierro total (peso/peso).

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,54	7468	4773	2495	33,4	44,59

Ejemplo 6: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT.
En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.

Ejemplo 7

Se preparó una solución mediante disolución de 7,55 g de cloruro de hierro(III) hexahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 31232) en 25 ml de agua bidestilada a 4 °C (solución A). Se preparó la solución B añadiendo 3,2 g de cloruro de hierro(II) tetrahidratado (Sigma-Aldrich, N.º 44939) a la solución A. Se preparó la solución C mediante disolución de 15 g de D-Manitol (Sigma-Aldrich, N.º M 4125) en 100 ml de NaOH 1,5 M enfriado a 4 °C. Se decantó la solución B sobre la solución C con agitación. Esta mezcla se agitó a 4 °C hasta que se formó un precipitado de color negro-pardo. Se añadieron 7,5 g de inulina (Sigma Aldrich I2255, Chicory) y esta mezcla se agitó durante otros 15 min a 4 °C. Después de la adición de 3 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % se calentó la mezcla a 60 °C, y se agitó a esta temperatura durante otros 15 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se probó la suspensión para determinar la ausencia de peróxidos usando la prueba de Quantofix Peroxid 100 (Merck KdA). El coloide que se obtuvo de esa manera se dializó contra agua usando un tubo de celulosa (corte de 3,5 kD, tubo de diálisis Spectra Por, membrana RC), se mantuvo la suspensión a esta temperatura con exposición libre al aire ambiental durante 10 min. Se centrifugó el retenido (1500 rcf, 10 min). Se extrajo el sedimento y se suplementó el sobrenadante con 3 g de goma arábiga. La dispersión así obtenida se liofilizó.

El polvo de óxido de hierro final tiene un contenido de hierro de 211 mg/g con una proporción de hierro ferroso de 0,89 % en relación al contenido de hierro total (peso/peso).

Se llevaron a cabo dos experimentos de unión de fosfato; el ejemplo 7A con el polvo que se obtuvo previamente, el ejemplo 7B por adición de ácido ascórbico al polvo final de acuerdo con el ejemplo 7B.

Para probar la influencia del ácido ascórbico sobre la eficacia de adsorción de fosfato en Nutricomp, se molieron 200 mg de la sustancia con ácido ascórbico y se llevaron a cabo experimentos de unión en Nutricomp MCT (ejemplo 7b).

En el ejemplo 7c, se ajustó el pH durante la incubación de la sustancia en Nutricomp MCT usando HCl sin ácido ascórbico.

En el ejemplo 7d se probó la influencia de la mezcla de gel de gelatina sobre la capacidad de adsorción de fosfato.

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,50	6105	3365	2740	44,9	45,36
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					0,67
Ejemplo 7a: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M.					

pH del ácido ascórbico	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,00					
10 mg	8947	2030	6017	67,3	112,4
50 mg	8947	1754	7192	80,4	131,2
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial 10 mg					0,56
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial 50 mg					0,47
Ejemplo 7b: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT – en ácido ascórbico En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M. El pH de Nutricomp se ajustó a 7,54 antes de la adición del adsorbente con ácido ascórbico; se alcanzó un pH de 7,0 al final de periodo de incubación.					

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,00	6105	1684	3549	67,8	58,35
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					0,35
Ejemplo 7c: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT – con ácido clorhídrico En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M. El pH de Nutricomp se ajustó a 7,54 antes de la adición del adsorbente con ácido ascórbico; se alcanzó un pH de 7,0 al final del periodo de incubación por titulación con ácido clorhídrico.					

pH	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
7,00	8237	2965	5272	64	114
hierro libre absoluto en el filtrado como % del peso de hierro absoluto inicial					0,28
Ejemplo 7d: Adsorción de fosfato en Nutricomp MCT – con gelatina. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 0,1 M. El pH de Nutricomp se ajustó a 7,54 antes de la adición del adsorbente con ácido ascórbico; se alcanzó un pH de 7,0 al final de período de incubación por titulación con ácido clorhídrico.					

Ejemplo 8

5 Adsorción de fosfato en suero fetal bovino.

Se disolvió una cantidad de 0,06 mmol en relación al hierro del ejemplo 1 en 10 ml de suero fetal bovino. Como comparación, se llevó a cabo un experimento idéntico con Feraheme, es decir, óxido de hierro estabilizado con carboximetildextrano. Estas muestras se incubaron a 37 °C durante dos horas y después se centrifugaron usando un filtro de centrifuga con corte de 30 kD. Se determinó en el filtrado el contenido de fosfato de acuerdo con los ejemplos precedentes.

Muestra	PO ₄ mg/ml control	PO ₄ mg/ml filtrado	PO ₄ mg/ml adsorbido	% PO ₄ adsorbido	% PO ₄ /Fe (m/m Fe) adsorbido
Ejemplo 1	251,59	173,9	77,69	30,9	24,79
Feraheme	259,51	244,34	7,25	2,9	2,37
Ejemplo 7: Adsorción de fosfato en suero. En todos los experimentos, el contenido de hierro de la solución de prueba se ajustó a 6 mM.					

Referencias

- 15 Theresa M. Barber. 2002. Phosphate adsorption by mixed and reduced iron phases in static and dynamic systems. Department of Geology. Stanford University. Stanford, California, USA)
- 20 Brambilla et al. Gadolinium and Lanthanum: A iatrogenic transmetallation; Clinical Biochemistry; 2008; 41: 1029-1033.
- Coladonato, Journal of American Society of Nephrology 2005, 16, 107-144.
- 25 Daou et al., Chemistry of Materials 2007, 19, 4494-4505.
- Heinrich, Intestinal absorption of ⁵⁹Fe from neutron-activated commercial oral iron(III)-citrate and iron(III)-hydroxide-polymaltose complexes in man, Arzneimittelforschung, 1987, 37(1A): 105-107
- 30 Hruska et al., Kidney International 2008, 74,148-157.
Hsu et al. New Phosphate Binding Agents: Ferric Compounds; Journal of American Society of Nephrology; 1999; 10: 1274-1280
- Sahoo et al. 2005, Aqueous ferrofluid of magnetic nanoparticles: Fluorescence Labeling and magnetophoretic control. Journal of Physical Chemistry 2005, 109, 3879-3885.
- 35 Somers, Relative Oral Toxicity of Some Therapeutic Iron Preparations, British Medical Journal, 1947, August, 201-203
- 40 Wills MR, Savory J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. Crit Rev Clin Lab Sci 1989; 27: 59-107.

REIVINDICACIONES

1. Adsorbente de fosfato que comprende

- 5 (i) un núcleo de óxido de hierro que comprende una estructura cristalina de óxido de hierro espinela inversa,
 (ii) un recubrimiento seleccionado de (a) monosacáridos o disacáridos o (b) alditoles, o mezclas de los mismos,
 y
 (iii) un excipiente farmacéutico seleccionado de hidratos de carbono poliméricos,

10 en el que el adsorbente de fosfato tiene la forma de nanopartículas con un tamaño de partícula del núcleo de óxido de hierro menor de 20 nm,
 y en el que el contenido de hierro es de 3 a 50 % en peso del peso total del adsorbente de fosfato.

15 2. El adsorbente de fosfato de la reivindicación 1, en el que el adsorbente de fosfato es monocristalino y/o mononuclear,
 y/o en el que el núcleo de óxido de hierro (i) comprende óxido de hierro espinela inversa, teniendo más del 90 % de los cristalitos un tamaño menor de 10 nm,
 y/o en el que el núcleo de óxido de hierro (i) comprende óxido de hierro espinela inversa con una proporción de iones ferrosos menor del 20 % del hierro total (relación molar),
 20 y/o en el que el núcleo de óxido de hierro (i) comprende además hematita, goetita, lepidocrocita, akaganeíta y/o ferrihidrita.

25 3. El adsorbente de fosfato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el recubrimiento (ii) comprende monosacáridos o disacáridos (a) seleccionados de hexosas o pentosas, preferiblemente seleccionados de manosa, sacarosa, fructosa, fucosa, trehalosa, glucosa, ramnosa, galactosa, maltosa y arabinosa,

30 4. El adsorbente de fosfato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el recubrimiento (ii) comprende alditol(es) (b) seleccionados de manitol, sorbitol, isomaltosa, treitol, lactitol, xilitol, arabitol, eritritol y glicerol.

5. El adsorbente de fosfato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el recubrimiento (ii) está presente en exceso molar en relación con los sitios de unión disponibles sobre las superficies del cristal de óxido de hierro de los núcleos de óxido de hierro (i).

35 6. El adsorbente de fosfato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el excipiente farmacéutico (iii) se selecciona de glucanos tales como dextrano, almidón, celulosa, polimaltosa, dextrina, glucógeno, pululano, carboximetilcelulosa, fructanos tales como inulina,
 y goma arábiga,
 40 o mezclas de los mismos.

7. El adsorbente de fosfato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además ácido ascórbico.

45 8. Método para la producción de un adsorbente de fosfato que comprende la precipitación alcalina de soluciones de sales de hierro(II) y hierro(III) con una base, que se selecciona de NaOH, KOH, o hidróxido de amonio o mezclas de los mismos, en presencia de un compuesto seleccionado de (a) monosacáridos o disacáridos o (b) alditoles o mezclas de los mismos, y añadir un excipiente farmacéutico seleccionado de hidratos de carbono poliméricos.

50 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la precipitación alcalina se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 20 °C, preferiblemente de 4 a 12 °C,
 y/o en el que los iones de hierro(II) y hierro(III) están presentes en una relación molar de 0,4 a 0,7, y/o en el que el compuesto está presente en exceso molar con relación al hierro.

55 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende las etapas de

- (1) Preparar una solución acuosa de sales de hierro(II) y hierro(III),
 (2) Preparar una solución acuosa de un compuesto seleccionado de

- 60 (a) Monosacáridos o disacáridos o
 (b) Alditoles

o mezclas de los mismos,

65 (3) Combinar las soluciones (1) y (2) y añadir una base seleccionada de NaOH, KOH, o hidróxido de amonio o mezclas de los mismos, para obtener una suspensión con un pH de 7 a 13, en el que la temperatura está entre 0

y 20 °C.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además la etapa de

5 (4) Oxidar mediante adición de un agente oxidante y/o introducir aire o gas oxígeno puro a una temperatura entre 25 °C y 90 °C,

y/o que comprende además la etapa de

10 (5) Eliminar los iones de hierro(II) y/o hierro(III) no unidos por centrifugación, diálisis, separación magnética, y/o ultrafiltración.

y/o que comprende la etapa de

15 (7) Secar la suspensión resultante usando liofilización y/o secado por calor.

12. Adsorbente de fosfato obtenido mediante un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11.

20 13. Composición farmacéutica que comprende un adsorbente de fosfato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 12.

14. El adsorbente de fosfato obtenido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 12 para su uso como un medicamento.

25



