

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 458**

51 Int. Cl.:

C01G 49/06	(2006.01)
A61K 33/26	(2006.01)
B01J 20/06	(2006.01)
C02F 1/28	(2006.01)
B01J 20/02	(2006.01)
A23L 33/16	(2006.01)
A23K 20/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2005 PCT/EP2005/052861**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2006 WO06000547**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2005 E 05753905 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 1899270**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un agente adsorbente de fosfato a base de sulfato de hierro**

30 Prioridad:

28.06.2004 DE 102004031181

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2019

73 Titular/es:

**VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.0%)
Rechenstrasse 37
9001 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**MÜLLER, HANS-MARTIN;
PHILIPP, ERIK y
GEISSER, PETER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 718 458 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

Procedimiento para la preparación de un agente adsorbente de fosfato a base de sulfato de hierro

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una nueva composición, así como al uso de la composición como agente adsorbente de fosfato, en particular para la administración en seres humanos o animales.
- 10 Por el documento EP 0 868 125 se conoce un agente adsorbente de fosfato en medios acuosos, que contiene hidróxido de β -hierro polinuclear estabilizado mediante hidratos de carbono y/o ácido húmico. El producto se prepara mediante reacción de una solución de cloruro de hierro(III) con una base (en particular solución de hidróxido de sodio) y adición del hidrato de carbono o bien del ácido húmico antes del envejecimiento del hidróxido de hierro formado. El uso de la solución de cloruro de hierro(III) en la precipitación es necesario, dado que la presencia de iones cloruro es esencial para la formación del hidróxido de β -hierro (akaganeíta). Se supone que mediante la 15 adición del hidrato de carbono o bien del ácido húmico se realiza una estabilización del hidróxido de β -hierro recién preparado, de manera que el material obtenido presenta una capacidad de adsorción de fosfato superior en comparación con una mezcla de hidróxido de β -hierro envejecido con hidratos de carbono o bien ácido húmico.
- 20 El uso de cloruro de hierro(III) como material de partida en la preparación del agente adsorbente de fosfato de acuerdo con el documento EP 0 868 125, sin embargo, plantea problemas. Así, el uso del cloruro de hierro(III) conduce a problemas de corrosión de las instalaciones mediante la presencia de iones cloruro. Además es también relativamente alto el precio de cloruro de hierro(III).
- 25 El documento WO 97/22266 divulga un agente adsorbente de fosfato en medios acuosos, que contiene hidratos de carbono (dextrina, sacarosa o una mezcla de los mismos) y/o hidróxido de hierro polinuclear estabilizado mediante ácido húmico, que se obtiene mediante reacción de una solución de cloruro de hierro(III) con una base y adición del hidrato de carbono y del ácido húmico. La reacción se realiza con un valor de pH de 3 a 10 y la composición obtenida contiene hasta el 40 % en peso de hierro.
- 30 El documento DE 12 06 874 A divulga un procedimiento para la preparación de hidrato de óxido de hierro en gran parte libre de sulfato, que sirve como material de partida para la preparación de ferrita, que se precipita a partir de una solución acuosa que contiene sulfato de hierro(II), nitrato de hierro(II) o cloruro de hierro con alimentación de aire por medio de una solución alcalina.
- 35 El documento DE 102 32 069 A1 divulga un procedimiento para la preparación de hidróxido de hierro, hidrato de óxido de hierro u óxido de hierro a partir de sales de filtro de la recuperación de ácido sulfúrico diluido, en el que se disuelven las sales de filtro en agua, la solución se ajusta hasta un pH de, a continuación mediante adición de una base fuerte se ajusta hasta un pH de 2 a 4, las sustancias que precipitan a este respecto se separan, la solución que queda se ajusta con adición de una base fuerte y de un agente de oxidación hasta pH de 6 a 8, el hidróxido de hierro 40 precipitado se separa de la solución, se lava, se seca y eventualmente se somete a recocido para dar óxido de hierro.
- 45 El documento US 4.970.079 divulga el uso de goetita y ferrihidrita como agentes adsorbentes de fosfato para el control del nivel de fosfato en suero. Las dos modificaciones se preparan a partir de nitrato de hierro(III). La preparación se realiza a partir de soluciones de nitrato de hierro(III) mediante adición de KOH. La solución obtenida se dializa durante 4 días frente a agua desmineralizada. La superficie del compuesto de oxi-hierro asciende preferentemente a al menos 50 m²/g. La capacidad de adsorción de fosfato divulgada del oxihidróxido de hierro asciende únicamente a 0,05 mg de P/mg de Fe.
- 50 R.M. Cornell, U. Schwertmann "The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses", 1996, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, ISBN 3-527-28576-8, pág. 18-20 es un libro de texto estándar de los óxidos de hierro y explica las distintas modificaciones de oxihidróxidos de hierro. Éste indica que la estructura de akaganeíta se estabiliza mediante iones cloruro, si bien una parte de los iones cloruro pueden separarse por lavado, sin embargo la separación completa de los iones cloruro conduce a la transformación en goetita o hematita 55 dependiendo del pH.
- Existe por tanto el deseo de facilitar un agente adsorbente de fosfato, que no presentara los inconvenientes descritos anteriormente debido al uso del cloruro de hierro(III) como material de partida. Al mismo tiempo debía presentar el agente adsorbente de fosfato esencialmente la capacidad de adsorción de fosfato del material de acuerdo con el documento EP 0 868 125.
- 60 Los presentes inventores encontraron ahora sorprendentemente que con el uso de compuestos de sulfato de hierro y/o de nitrato de hierro como material de partida puede obtenerse un hidróxido de hierro estabilizado de manera evidente igualmente por ejemplo mediante hidratos de carbono o bien ácidos húmicos sin el uso de cloruro de hierro(III), que corresponde en su capacidad de adsorción de fosfato esencialmente a la del material del documento EP 0 868 125. Basándose en este hallazgo completaron los inventores la presente solicitud de patente.
- 65 Por consiguiente, el objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de una composición que contiene menos del 0,05 % en peso de cloruro y al menos el 20 % en peso, sin embargo no más del 50 % en peso

de hierro, que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar una solución acuosa de sal de hierro(III) que contiene sulfato y/o nitrato con al menos una base con formación de un precipitado de hidróxido de hierro, ajustándose un valor de pH de al menos 3,
- 5 b) eventualmente lavar una vez o varias veces el precipitado obtenido con agua, obteniéndose una suspensión acuosa del hidróxido de hierro,
- c) mezclar la suspensión acuosa obtenida con al menos otro componente, seleccionándose de hidratos de carbono y ácido húmico, que inhibe el envejecimiento del precipitado obtenido en la etapa b) por hidróxido de hierro,
- 10 d) secar la composición obtenida en la etapa c).

En la etapa a) se hace reaccionar una solución acuosa de sal de hierro(III) que contiene sulfato y/o nitrato con al menos una base con formación de un precipitado de hidróxido de hierro, ajustándose un valor de pH de al menos 3.

15 En el caso de la solución acuosa de sal de hierro(III) que contiene sulfato puede tratarse en particular de soluciones de sulfato de hierro(III) ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) (incluyendo sus hidratos) en agua. Pueden usarse, sin embargo, también otras soluciones acuosas de sal de hierro(III) que contienen sulfato, tal como soluciones de alumbres de hierro, tal como $\text{KFe}(\text{SO}_4)_2$ o $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$. Además es posible también de acuerdo con la invención usar soluciones de sulfato de hierro(II) que contienen ácido sulfúrico, que se someten a la oxidación por ejemplo con ácido nítrico.

20 La solución acuosa de sal de hierro(III) que contiene sulfato usada tiene preferentemente una concentración de aproximadamente el 3 % al 16 % en peso, con respecto a la cantidad de hierro.

25 En el caso de la solución acuosa de sal de hierro(III) que contiene nitrato puede tratarse en particular de soluciones de nitrato de hierro(III) ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$) (incluyendo sus hidratos) en agua.

La solución acuosa de sal de hierro(III) que contiene nitrato usada tiene preferentemente una concentración de aproximadamente el 3 % al 16 % en peso, con respecto a la cantidad del hierro.

30 La cantidad de la base alimentada en la etapa a) se selecciona de modo que se ajusta un valor de pH de al menos 3, preferentemente de al menos aproximadamente 6. De manera conveniente se usa tanta base para conseguir una precipitación del hierro a partir de la solución lo más completa posible bajo puntos de vista económicos. Por tanto, en general se trabaja con valores de pH de cómo máximo aproximadamente 10. Los valores de pH más altos ya no son prácticos bajo puntos de vista económicos. Preferentemente se encuentra el valor de pH que se ajusta en la etapa a), por tanto en de 3 a 10, más preferentemente en de aproximadamente 5 a 8.

35 Preferentemente se usa como base en la etapa a) un compuesto de metal alcalino y/o de metal alcalinotérreo. De manera especialmente preferente se trata de hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Aún más preferentemente son carbonatos alcalinos, bicarbonatos alcalinotérreos e hidróxidos de metal alcalino, en particular de sodio. Las bases se usan de manera conveniente y preferentemente en forma de una solución acuosa, preferentemente con una molaridad de aproximadamente 0,01 a 2 mol/l. Sin embargo es también posible añadir las bases en forma sólida a la solución de sal de hierro(III) que contiene sulfato y/o nitrato.

45 De la manera más preferente se usa en la etapa a) hidróxido de sodio, carbonato de sodio y/o bicarbonato de sodio como base, preferentemente en forma de sus soluciones acuosas.

50 La reacción con la base no se realiza preferentemente a temperaturas elevadas, dado que éstas podría conducir a un envejecimiento acelerado del hidróxido formado. Preferentemente se mantiene la temperatura durante la reacción en el intervalo de 10 a 40 °C, más preferentemente de 20 a 30 °C, aún más preferentemente se realiza la reacción a temperatura ambiente (25 °C). De manera conveniente puede dejarse en reposo por ejemplo la suspensión tras la precipitación. En la práctica puede dejarse la suspensión por ejemplo durante de 1 a 5 horas a temperatura ambiente o por debajo de ésta. A este respecto, la suspensión puede agitarse.

55 Preferentemente se lava el precipitado obtenido a continuación una vez, preferentemente varias veces con agua, separándose el agua tras el lavado/suspensión en cada caso preferentemente mediante separación por decantación, separación por filtración, centrifugación y/o mediante procedimientos de osmosis inversa, tal como se separa mediante filtración por membrana. El producto húmedo obtenido no se seca. El producto húmedo se suspende en agua. La cantidad de agua no es crítica; preferentemente se trabaja de modo que el contenido de hierro de la suspensión obtenida (calculada como Fe) asciende hasta el 10 por ciento en peso, de manera especialmente preferente a del 2 al 8 por ciento en peso.

60 La suspensión acuosa obtenida del hidróxido de hierro presenta preferentemente un valor de pH aproximadamente neutro en el intervalo de aproximadamente 6,5 a 7,5, antes de que se mezcle con el otro componente. Valores de pH más bajos conducirían a que el hidróxido de hierro se disolviera de nuevo parcialmente. Valores de pH más altos son indeseables, dado que pueden conducir en la etapa c) a la formación de complejos.

65

De manera especialmente preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención de modo que antes de la adición del otro componente en la etapa c) no haya tenido lugar esencialmente ningún envejecimiento del hidróxido de hierro. Durante el envejecimiento de precipitados se realiza en muchos casos la reagrupación de moléculas acumuladas en primer lugar de manera irregular con construcción de una red cristalina más o menos regular. Durante el envejecimiento de precipitados en la mayoría de los casos no solo se produce la cristalización, sino también un aumento de partículas como consecuencia de la maduración de Ostwald.

A la suspensión obtenida anteriormente se añade en la etapa c) al menos otro componente, que inhibe el envejecimiento descrito anteriormente del precipitado de hidróxido de hierro obtenido en la etapa b). Este componente que inhibe el envejecimiento del hidróxido de hierro se selecciona del grupo que está constituido por hidratos de carbono y ácido húmico. El componente se añade preferentemente en forma sólida, en principio es posible, sin embargo, también la adición en forma de una solución acuosa.

De manera especialmente preferente se usan hidratos de carbono de acuerdo con la invención como otro componente que inhibe el envejecimiento, tal como distintos hidratos de carbono y azúcares, por ejemplo agarosa, dextrano, dextrina, maltodextrina, derivados de dextrina, derivados de dextrano, almidón, celulosa, tal como celulosa microcristalina y derivados de celulosa, sacarosa, maltosa, lactosa o manitol.

Se prefieren especialmente almidón, sacarosa, dextrina y/o una mezcla de los mismos. Lo más preferentes son almidón, sacarosa o una mezcla de los mismos. Es muy preferente una mezcla de sacarosa y al menos otro componente que en particular se selecciona de almidón, maltodextrinas y celulosa, en particular celulosa microcristalina. La función del componente adicional puede observarse probablemente – sin estar unido a una teoría – en una estabilización del hidróxido de hierro recién precipitado, de manera que se impide un envejecimiento del precipitado de hidróxido de hierro.

Se prefiere seleccionar la cantidad de hidratos de carbono o bien ácido húmico de modo que se añadan al menos 0,5 g, preferentemente al menos 1 g del otro componente que inhibe el envejecimiento del hidróxido de hierro, es decir hidrato de carbono y/o ácido húmico por g de hierro (calculado como Fe). El contenido de hierro de la composición obtenida asciende como máximo al 50, preferentemente como máximo aproximadamente al 40 por ciento en peso. El contenido de hierro de la composición obtenida asciende preferentemente a al menos el 20 % en peso. El contenido máximo del componente que inhibe el envejecimiento del hidróxido de hierro, es decir hidratos de carbono y/o ácido húmico, no está sujeto a ninguna limitación y se determina en primer lugar por motivos económicos. Preferentemente se encuentra el contenido mencionado en aproximadamente del 5 % al 60 % en peso, preferentemente en aproximadamente del 20 % al 60 % en peso.

Tras la adición del componente que inhibe el envejecimiento del hidróxido de hierro en la etapa c) se seca la suspensión acuosa obtenida de manera en sí conocida. El secado puede realizarse por ejemplo mediante concentración a vacío o mediante secado por pulverización.

En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se añade antes o tras el secado de la composición obtenida de acuerdo con la invención al menos una sal de calcio. Como sales de calcio se tienen en cuenta por ejemplo sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, en particular acetato de calcio. Mediante la adición de la sal de calcio se eleva la capacidad de unión de fosfato, en particular con valores de pH más altos. Es especialmente favorable usar tales agentes adsorbentes dotados de sales de calcio con valores de pH de más de 5, dado que incluso entonces se mantiene la capacidad completa de unión de fosfato. Se ha mostrado que una adición de 400 mg a 2 g, por ejemplo de aproximadamente 1 g de sal de calcio, en particular acetato de calcio por g de hierro es especialmente favorable.

En el caso del material obtenido de acuerdo con la invención se trata esencialmente de una mezcla física de hidróxido de hierro y el componente que inhibe el envejecimiento del hidróxido de hierro, es decir hidratos de carbono o ácido húmico. Tal como se ha mencionado ya anteriormente, se supone que estos últimos entran en contacto con el hidróxido de hierro recién precipitado y conducen a una estabilización del hidróxido, de modo que no se produzca ningún envejecimiento del material que limita la capacidad de adsorción de fosfato. Una formación de complejo, tal como se ha descrito en el documento DE 4239 442, no puede producirse en las condiciones seleccionadas de acuerdo con la invención del mezclado con una suspensión acuosa, dado que la formación de complejo requiere condiciones fuertemente alcalinas durante el mezclado del hidróxido de hierro con, por ejemplo, hidratos de carbono.

Las composiciones obtenidas según el procedimiento de acuerdo con la invención se usan preferentemente para la preparación de un agente adsorbente de fosfato de soluciones acuosas. Preferentemente, a partir de las composiciones obtenidas tras el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara un preparado para la administración oral y/o parenteral en seres humanos o animales. Especialmente se usan las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención para la preparación de un preparado para la profilaxis y/o el tratamiento del estado hiperfosfatémico. De manera especialmente preferente se usan las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención para la preparación de un preparado para la profilaxis y/o el tratamiento de pacientes con diálisis.

Las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención se formulan para ello de manera en sí conocida en formas de administración farmacéuticas, tal como por ejemplo para la administración oral. Éstas pueden formularse como tales o junto con aditivos de fármacos habituales, tal como vehículos o coadyuvantes habituales. Por ejemplo puede realizarse una encapsulación, pudiéndose usar como agente de encapsulación materiales habituales usados en el sector farmacéutico, tal como cápsulas de gelatina dura o blanda. También es posible una microencapsulación de las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención. Es también posible preparar los agentes adsorbentes eventualmente junto con coadyuvantes y aditivos como granulados, comprimidos, grajeas, introducidos en bolsitas, como gel o como barras. La dosis diaria de las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención se encuentra por ejemplo en de 1 a 3 g, preferentemente en aproximadamente 1,5 g con respecto al hierro.

Las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención son también adecuadas para su uso para la adsorción de fosfato unido a alimentos; para este fin, éstas pueden añadirse mediante mezclado por ejemplo a alimentos. Para ello pueden prepararse por ejemplo formulaciones, tal como se han descrito anteriormente para fármacos.

Las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención son adecuadas en particular como agentes adsorbentes en particular de fosfato inorgánico y unido a alimentos de líquidos corporales, bolo alimenticio y alimentos. Éstas presentan una capacidad de adsorción de fosfato similar a los agentes obtenidos de acuerdo con el documento EP 0 868 125 y pueden prepararse de manera sencilla y económica.

La invención se refiere además a un agente adsorbente que puede obtenerse según el procedimiento de acuerdo con la invención.

Mediante el uso de sulfato de hierro y/o nitrato de hierro como material de partida puede obtenerse una composición que presenta un contenido especialmente bajo de cloruro, de modo que esté contenido solo en trazas en la composición. El contenido de cloruro es en particular más bajo que el contenido de cloruro habitual para akaganeíta. Por consiguiente se divulga también una composición, que contiene hidróxido de hierro(III) así como al menos un componente que se selecciona del grupo que está constituido por hidratos de carbono y ácidos húmicos que contiene menos del 0,05, preferentemente menos del 0,03, aún más preferentemente menos del 0,01 % en peso de cloruro.

La invención se explica en más detalle mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

A 1160 g de solución de hidróxido de sodio ($d^{20} = 1,185$ g/ml) se añaden gota a gota en el transcurso de 20 - 30 min con agitación (agitador de aletas) 444 g de solución de sulfato de hierro(III) (11,3 % m/m de Fe). La suspensión se agita posteriormente durante una hora. A continuación se mezcla la suspensión con agitación con 2 litros de agua, se deja en reposo y entonces se separa por decantación la solución sobrenadante. Este proceso se repite cinco veces. Se obtienen así 1238 g de una suspensión con un contenido de hierro del 4,0 % (m/m) (determinado de manera complejométrica). A los 1238 g de suspensión anterior se añaden en cada caso 73,9 g de sacarosa y almidón. La suspensión se concentra entonces en un rotavapor a 60 °C y se seca a alto vacío a 50 °C. Se obtienen 223 g de polvo con un contenido de hierro del 21,5 % (m/m).

Determinación de la capacidad de adsorción de fosfato:

A 233 mg del material preparado de acuerdo con el ejemplo anterior (que corresponde a 0,9 mmol de hierro) se añaden 10 ml de solución de fosfato de sodio (13,68 g/l de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) (relación molar Fe : P = 1 : 0,4). Tras el ajuste del valor de pH se deja reaccionar la suspensión durante 2 horas a 37 °C. Entonces se centrifuga la suspensión, se separa por decantación el sobrenadante, se rellena con agua destilada hasta 25 ml y se determina su contenido de fósforo. La adsorción de fosfato del material preparado de acuerdo con el ejemplo, determinada mediante cromatografía de iones, ascendía con un pH de 3,0 a: 0,20 mg de P/mg de Fe, con un pH de 5,5 a: 0,16 mg de P/mg de Fe.

Ejemplo 2

A 1014 ml de solución de hidróxido de sodio (9,6 % m/v) se añaden gota a gota en el transcurso de 20 - 30 min con agitación (agitador de aletas) 439 g de solución de sulfato de hierro(III) (11,5 % m/m de Fe). La suspensión se agita posteriormente durante una hora. A continuación se mezcla la suspensión con agitación con 2 l de agua, se deja en reposo y entonces se separa por decantación la solución sobrenadante. Este proceso se repite hasta que el sobrenadante separado por decantación está libre de sulfato (control con cloruro de bario). Se obtienen así 1606 g de una suspensión con un contenido de hierro del 2,74 % (m/m) (determinado de manera complejométrica). A los 1606 g de suspensión anterior se añaden en cada caso 66,0 g de sacarosa y almidón. La suspensión se concentra entonces en un rotavapor a 60 °C y se seca a alto vacío a 50 °C. Se obtienen 190 g de polvo con un contenido de hierro del 22,2 % (m/m).

Determinación de la capacidad de adsorción de fosfato:

5 A 226 mg del material preparado de acuerdo con el ejemplo 2 (que corresponde a 0,9 mmol de hierro) se añaden 10 ml de solución de fosfato de sodio (13,68 g/l de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$) (relación molar Fe : P = 1 : 0,4). Tras el ajuste del valor de pH se deja reaccionar la suspensión durante 2 horas a 37 °C. Después se centrifuga la suspensión, se separa por decantación el sobrenadante, se rellena con agua destilada hasta 25 ml y se determina su contenido de fósforo.

10 La adsorción de fosfato del material preparado de acuerdo con el ejemplo 1, determinada mediante cromatografía de iones, ascendía con un valor de pH de 3,0 a: 0,19 mg de P/mg de Fe, con un valor de pH de 5,5 a: 0,15 mg de P/mg de Fe.

Ejemplo 3

15 A 1200 g de solución de hidróxido de sodio ($d^{20} = 1,185 \text{ g/ml}$) se añaden gota a gota en el transcurso de 20 - 30 min con agitación (agitador de aletas) 535 g de solución de nitrato de hierro(III) (9,7 % m/m de Fe). La suspensión se agita posteriormente durante una hora. A continuación se transfiere la suspensión a una bolsa de filtro y se lava mediante enjuagado continuo con agua durante 3 horas (conductividad del agua de lavado tras 3 horas aprox. 300 mS/cm). Se obtienen así 923 g de una suspensión con un contenido de hierro del 4,3 % (m/m) (determinado de manera complejométrica). A los 923 g de suspensión anterior se añaden en cada caso 60,1 g de sacarosa y almidón. La suspensión se concentra entonces en un rotavapor a 60 °C y se seca a vacío a 50 °C. Se obtienen 172 g de polvo con un contenido de hierro del 22,3 % (m/m).

Determinación de la capacidad de adsorción de fosfato:

25 A 225 mg del material preparado de acuerdo con el ejemplo 3 (que corresponde a 0,9 mmol de hierro) se añaden 10 ml de solución de fosfato de sodio (13,68 g/l de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$) (relación molar Fe : P = 1 : 0,4). Tras el ajuste del valor de pH se deja reaccionar la suspensión durante 2 horas a 37 °C. Después se centrifuga la suspensión, se separa por decantación el sobrenadante, se rellena con agua destilada hasta 25 ml y se determina su contenido de fósforo. La adsorción de fosfato del material preparado de acuerdo con el ejemplo, determinada mediante cromatografía de iones, ascendía con un pH de 3,0 a: 0,21 mg de P/mg de Fe, con un pH de 5,5 a: 0,17 mg de P/mg de Fe.

Ejemplo 4

35 A 615 g de solución de hidróxido de sodio ($d^{20} = 1,185 \text{ g/ml}$) se añaden gota a gota en el transcurso de 20 - 30 min con agitación (agitador de aletas) 234 g de solución de sulfato de hierro(III) (11,4 % m/m de Fe). La suspensión se agita posteriormente durante una hora. A continuación se transfiere la suspensión a una bolsa de filtro y se lava mediante enjuagado continuo con agua durante aprox. 3 horas (ensayo para determinar la ausencia de sulfato con cloruro de bario).

40 Se obtienen así 470 g de una suspensión con un contenido de hierro del 6,0 % (m/m) (determinado de manera complejométrica). A los 470 g de suspensión anterior se añaden en cada caso 21,1 g de sacarosa y maltodextrina. La suspensión se concentra entonces en un rotavapor a 60 °C y se seca a alto vacío a 50 °C. Se obtienen 66 g de polvo con un contenido de hierro del 20,3 % (m/m).

Determinación de la capacidad de adsorción de fosfato:

50 A 247 mg del material preparado de acuerdo con el ejemplo 4 (que corresponde a 0,9 mmol de hierro) se añaden 10 ml de solución de fosfato de sodio (13,68 g/l de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$) (relación molar Fe : P = 1 : 0,4). Tras el ajuste del valor de pH se deja reaccionar la suspensión durante 2 horas a 37 °C. Después se centrifuga la suspensión, se separa por decantación el sobrenadante, se rellena con agua destilada hasta 25 ml y se determina su contenido de fósforo. La adsorción de fosfato del material preparado de acuerdo con el ejemplo 5, determinada mediante cromatografía de iones, ascendía con un valor de pH de 3,0 a: 0,21 mg de P/mg de Fe, con un pH de 5,5 a: 0,17 mg de P/mg de Fe.

Ejemplo 5

60 A 585 g de solución de hidróxido de sodio ($d^{20} = 1,185 \text{ g/ml}$) se añaden gota a gota en el transcurso de 20 - 30 min con agitación (agitador de aletas) 223 g de solución de sulfato de hierro(III) (11,3 % m/m de Fe). La suspensión se agita posteriormente durante una hora. A continuación se transfiere la suspensión a una bolsa de filtro y se lava mediante enjuagado continuo con agua durante aprox. 3 horas (ensayo para determinar la ausencia de sulfato con cloruro de bario). Se obtienen así 447 g de una suspensión con un contenido de hierro del 6,0 % (m/m) (determinado de manera complejométrica). A los 447 g de suspensión anterior se añaden en cada caso 20,6 g de sacarosa y celulosa cristalina. La suspensión se concentra entonces en un rotavapor a 60 °C y se seca a alto vacío a 50 °C. Se obtienen 65 g de polvo con un contenido de hierro del 20,6 % (m/m).

Determinación de la capacidad de adsorción de fosfato:

5 A 244 mg del material preparado de acuerdo con el ejemplo 5 (que corresponde a 0,9 mmol de hierro) se añaden 10 ml de solución de fosfato de sodio (13,68 g/l de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$) (relación molar Fe : P = 1 : 0,4). Tras el ajuste del valor de pH se deja reaccionar la suspensión durante 2 horas a 37 °C. Después se centrifuga la suspensión, se separa por decantación el sobrenadante, se rellena con agua destilada hasta 25 ml y se determina su contenido de fósforo. La adsorción de fosfato del material preparado de acuerdo con el ejemplo 5, determinada mediante cromatografía de iones, ascendía con un valor de pH de 3,0 a: 0,20 mg de P/mg de Fe, con un pH de 5,5 a: 0,17 mg de P/mg de Fe.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de una composición que contiene menos del 0,05 % en peso de cloruro y al menos el 20 % en peso, pero no más del 50 % en peso de hierro, que comprende las siguientes etapas:
- a) mezclar una solución acuosa de sal de hierro(III) que contiene sulfato y/o nitrato con al menos una base con formación de un precipitado de hidróxido de hierro, en el que se ajusta un valor de pH de al menos 3,
b) eventualmente lavar con agua una o varias veces el precipitado obtenido, obteniéndose una suspensión acuosa del hidróxido de hierro,
10 c) mezclar la suspensión acuosa obtenida con al menos otro componente, seleccionado de hidratos de carbono y ácido húmico, que inhibe el envejecimiento del precipitado obtenido en la etapa b) por hidróxido de hierro,
d) secar la composición obtenida en la etapa c).
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se usa una solución de sal de hierro(III) que contiene sulfato.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado por que** la solución de sal de hierro(III) es una solución acuosa de sulfato de hierro(III).
- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la solución de sal de hierro(III) es una solución acuosa de nitrato de hierro(III).
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la base se selecciona de compuestos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** la base se selecciona de hidróxidos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se usa en la etapa a) una solución acuosa de un carbonato de metal alcalino, de un bicarbonato de metal alcalino o de un hidróxido de metal alcalino como base.
- 30 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** se ajusta en la etapa a) un valor de pH de al menos 6.
- 35 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** en la etapa a) se usa hidróxido de sodio, carbonato de sodio y/o bicarbonato de sodio como base.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** el otro componente que inhibe el envejecimiento del hidróxido de hierro se selecciona del grupo que está constituido por almidón, sacarosa y dextrina.
- 40 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado por que** se añade al menos una sal de calcio antes o después del secado de la composición.
- 45 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado por que** antes de la adición del otro componente en la etapa c) no ha tenido lugar esencialmente ningún envejecimiento del hidróxido de hierro.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 bis 12, **caracterizado por que** la composición obtenida se formula en una etapa e) adicional en una forma de administración farmacéutica.
- 50 14. Uso de la composición, que puede obtenerse según una de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un agente adsorbente de fosfato en soluciones acuosas.
15. Uso de la composición, que puede obtenerse según una de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un preparado para la administración oral y/o parenteral en seres humanos o animales.
- 55 16. Uso de la composición, que puede obtenerse según una de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un preparado para la profilaxis y/o el tratamiento del estado hiperfosfatémico.
- 60 17. Uso según una de las reivindicaciones 14 a 16 para la preparación de un preparado para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de pacientes en diálisis.

18. Agente adsorbente de fosfato que puede obtenerse según el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13.

5 19. Uso de la composición, que se ha obtenido según una de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un agente adsorbente de fosfato para la adición mediante mezclado a productos alimenticios.