

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 076**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2010 E 10733831 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2389070**

54 Título: **Formulaciones disgregables de carbonato de lantano**

30 Prioridad:

21.01.2009 US 146162 P

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

09.12.2013

73 Titular/es:

**MYLAN INC. (100.0%)
781 Chestnut Ridge Road
Morgantown, WV 26505, US**

72 Inventor/es:

**WORKS, ANDREA, BLUM;
TWIST, JOHN y
NOE, OKEY**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 433 076 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

Formulaciones disgregables de carbonato de lantano

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a preparaciones estables, disgregables, de carbonato de lantano que facilitan formas de dosificación sólidas orales farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y cápsulas dispersables y el uso de tales formas de dosificación para tratar sujetos con hiperfosfatemia.

Antecedentes de la invención

10 La hiperfosfatemia se produce cuando la sangre acumula niveles altos de fosfato inorgánico. Este estado es frecuente en pacientes con disfunción renal grave, incluyendo insuficiencia renal crónica y enfermedad renal terminal. De manera similar al calcio, el fosfato se encuentra en huesos y dientes y su absorción se produce eficazmente con una ingesta constante de vitamina D. En condiciones normales, los riñones excretan el fosfato. Sin embargo en aquellos pacientes con hiperfosfatemia, los riñones no pueden eliminar el fosfato y la diálisis resulta ser ineficaz en la eliminación de fosfato.

15 Los pacientes con hiperfosfatemia a menudo no presentan síntomas. Sin embargo, puede producirse un debilitamiento óseo progresivo, que da como resultado dolor y el aumento de la susceptibilidad de los huesos a fracturas y roturas. El fosfato que cristaliza en las paredes de los vasos sanguíneos y el corazón puede provocar arteriosclerosis y conducir a accidentes cerebrovasculares, ataques al corazón y una mala circulación. También puede producirse sensibilidad cutánea si estos cristales de fosfato se forman en la piel.

20 El carbonato de lantano es un aglutinante de fosfato conocido y se usa para reducir los niveles de fosfato en pacientes con hiperfosfatemia, y específicamente, en aquellos pacientes con hiperfosfatemia provocada por enfermedad renal terminal. La reducción de fosfato y fosfato de calcio sérico se logra mediante la inhibición por parte del carbonato de lantano de la absorción de fosfato mediante la formación de complejos de fosfato de lantano insolubles. Además, recientemente se ha realizado un esfuerzo para ampliar el uso que aparece en la etiqueta del aglutinante de fosfato para incluir el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con enfermedad renal crónica en fase 4. En octubre de 2007, el Comité Consultivo de Fármacos Renales y Cardiovasculares de la Food and Drug Administration de los EE.UU. recomendó la ampliación para incluir este uso más amplio.

25 Actualmente el carbonato de lantano está disponible de Shire US Inc. en comprimidos masticables de 500, 750 y 1000 mg, comercializados bajo la marca comercial Fosrenol®. Los comprimidos masticables son la única forma de dosificación disponible para pacientes. Cuando se colocan en agua, estos comprimidos no se disgregan, sino que permanecen como gránulos grandes, incluso tras un periodo de muchas horas. Los comprimidos masticables Fosrenol® son de un tamaño sustancial, que oscila en diámetro entre 18 mm para la concentración de 500 mg y 22 mm para la concentración de 1000 mg. Los comprimidos masticables a menudo no son ideales, puesto que pueden ser difíciles de ingerir para los pacientes y a menudo tienen un sabor desagradable. Además, muchos pacientes, en particular niños y ancianos, a menudo presentan dificultad para masticar meticulosamente tales comprimidos, lo que conduce a una administración terapéutica inadecuada. La captación de fosfato depende del área superficial de las partículas de carbonato de lantano insolubles. El área superficial del carbonato de lantano depende de la meticulosidad con la que mastica el paciente, lo que da como resultado una amplia varianza de eficacia de la dosis ingerida real de carbonato de lantano activo. Por tanto, a menudo es necesario el aumento de las dosificaciones de Fosrenol® para obtener niveles eficaces de carbonato de lantano.

30 La patente estadounidense n.º 5.968.976 da a conocer una composición farmacéutica para tratar la hiperfosfatemia compuesta de carbonato de lantano de fórmula $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, en la que x tiene un valor de desde 3 hasta 6, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una forma para su administración al tracto gastrointestinal. También se da a conocer un procedimiento para su preparación y comprende el secado en horno de carbonato de lantano octahidratado para obtener el carbonato de lantano con de 3 a 6 moles de agua. La patente no da a conocer medios adecuados de administración oral del carbonato de lantano para un cumplimiento y una administración terapéutica eficaces.

35 La patente estadounidense n.º 7.381.428 da a conocer un método para tratar la hiperfosfatemia con una formulación que comprende una composición de carbonato de lantano de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, en la que x es igual a entre 0 y 10, y al menos un estabilizador de monosacárido o disacárido para estabilizar el carbonato de lantano frente a la descarboxilación para dar hidroxycarbonato de lantano. La patente no da a conocer medios adecuados de administración oral del carbonato de lantano para un cumplimiento y una administración terapéutica eficaces.

40 La patente estadounidense n.º 7.465.465 da a conocer una formulación de lantano masticable en un comprimido que comprende lantano y un excipiente masticable. Esta solicitud da a conocer además la formulación de comprimidos de lantano producidos mediante un procedimiento de combinación en polvo del compuesto de lantano y un excipiente en una mezcladora para formar una mezcla. La mezcla entonces o bien se comprime para dar un material de precompresión o bien se compacta con rodillos para dar un material filamentosos. El material comprimido/compactado se muele entonces para dar una mezcla que fluye libremente y se comprime para dar un

comprimido. Estas formulaciones tienen el uso de tratamiento dado a conocer para la hiperfosfatemia. Esta representación del estado actual de la técnica no trata las insuficiencias de estos comprimidos masticables en el cumplimiento del paciente y la administración terapéutica.

5 Las publicaciones de solicitud de patente estadounidenses n.ºs 2004/0161474, 2006/0003018, 2006/0083791 y 2008/0226735 dan a conocer preparaciones de carbonato de lantano con un área superficial específica para aumentar la capacidad de unión a fosfato. Las solicitudes no tratan formas de dosificación adecuadas para permitir un cumplimiento del paciente y una administración terapéutica mejores.

10 La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2005/0208080 da a conocer una formulación de carbonato de lantano en forma de una galleta tipo sándwich. Esta "galleta" tiene dos o más capas que soportan un medicamento de sabor desagradable, es decir carbonato de lantano. Sin embargo, la solicitud no da a conocer un método de mejora de la unión a fosfato del carbonato de lantano.

El estado actual de las formas de dosificación farmacéutica de carbonato de lantano no es suficiente. El tamaño considerable de los comprimidos masticables asociado con su sabor desagradable conduce a un escaso cumplimiento del paciente y a una administración terapéutica inadecuada.

15 **Sumario de la invención**

Sigue habiendo la necesidad de nuevas formas de dosificación farmacéutica de carbonato de lantano. Por tanto, la presente invención da a conocer una preparación de un coprecipitado de carbonato de lantano que se disgregue rápidamente cuando se pone en agua, permitiendo así el desarrollo de una serie de formas de dosificación sólidas y líquidas orales del fármaco.

20 Además, esta invención proporciona una forma de dosificación que es bioequivalente a las dosis de 500, 750 y 1000 mg de Fosrenol®, aunque utilizando una dosis inferior de lantano elemental.

Las formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento son bastante estables con respecto a la pérdida y ganancia de humedad. El contenido de humedad final se controla mediante el método de preparación utilizado y no se requiere el secado hasta un nivel especificado.

25 Según los objetivos de la presente invención, los solicitantes han desarrollado un procedimiento para producir formas de dosificación orales de carbonato de lantano mediante la coprecipitación de carbonato de lantano hidratado secado al aire. Este coprecipitado, cuando se comprime para dar una forma de comprimido, se disgrega rápidamente en agua y por tanto permite el desarrollo de una serie de formas de dosificación orales. Estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, disoluciones orales, elixires, comprimidos, cápsulas, cápsulas dispersables, gránulos y polvos secos.

30 Según otra realización de la presente invención, pueden usarse disgregantes como aditivo en el coprecipitado que contiene carbonato de lantano.

Descripción detallada

35 La presente invención es una forma de dosificación oral de carbonato de lantano preparada secando al aire carbonato de lantano hidratado y luego coprecipitando este material con un excipiente. Tal como se da a conocer en el presente documento, "coprecipitación" describe el proceso de eliminar rápidamente agua de una mezcla de manera que el material restante precipita en lugar de cristalizar. La coprecipitación puede ejecutarse mediante métodos conocidos en la técnica incluyendo liofilización y secado por pulverización y puede realizarse en presencia de un sacárido, alcohol pentahidroxilado o hexahidroxilado, incluyendo manitol o lactosa. Muchas técnicas de coprecipitación están disponibles, incluyendo liofilización y secado por pulverización que se dan a conocer en el presente documento como ejemplos no limitativos. Este proceso de coprecipitación da como resultado un material de tamaño de partícula pequeño que es bastante estable con respecto a la pérdida y ganancia de humedad, conserva capacidad de unión a fósforo, y se disgrega rápida y completamente cuando se introduce en agua.

40 El carbonato de lantano ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$) usado en la presente invención está en su forma hidratada ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), y contiene cualquier valor desde cuatro hasta quince moles de agua (siendo $x=4-15$). El carbonato de lantano hidratado secado al aire usado en el presente documento como material de partida sintético puede prepararse mediante cualquiera de los métodos descritos en la patente estadounidense n.º 5.968.976, aunque también pueden usarse otros métodos conocidos en la técnica.

50 La cantidad de lantano elemental usado en la formulación oscila entre 100 y 1000 mg. En realizaciones preferidas, las cantidades de lantano elemental usadas incluyen de 250 a 700 mg. También son posibles dosis inferiores de carbonato de lantano elemental mientras se mantenga la bioequivalencia a dosis superiores de los comprimidos masticables Fosrenol® de 500, 750 y 1000 mg disponibles comercialmente. Aunque puede usarse cualquier complejo o sal de lantano elemental, incluyendo tanto carbonato de lantano como hidroxicarbonato de lantano, todos los intervalos de dosificación se basan en cantidades de lantano elemental.

5 Un excipiente de preparación de comprimidos se mezcla con el carbonato de lantano hidratado descrito anteriormente antes de la coprecipitación. Los excipientes de preparación de comprimidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacáridos y alcohol pentahidroxilado o hexahidroxilado. En una realización, el excipiente de preparación de comprimidos es manitol. Como derivado de azúcar y agente diurético osmótico, se sabe que el excipiente manitol no es higroscópico tras liofilización. En otra realización de la invención, se usa lactosa como excipiente de preparación de comprimidos. Otras realizaciones de la invención incluyen el uso de otros agentes de preparación de comprimidos farmacéuticos conocidos por los expertos en la técnica, tal como los agentes descritos en The Handbook of Pharmaceutical Excipients.

10 En otra realización de la invención, también se añade un disgregante a la mezcla de carbonato de lantano hidratado-excipiente antes de la coprecipitación. Los disgregantes son excipientes ampliamente conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, el disgregante es dióxido de silicio coloidal o dióxido de silicio. Estos disgregantes son sumamente eficaces para permitir una disgregación eficaz de la forma de dosificación liofilizada. Otras realizaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, el uso de disgregantes tales como combinaciones de manitol/sorbitol, silicato de calcio, una combinación de glicolato sódico de almidón y carboximetilalmidón sódico, SiO₂ coloidal, un sistema de excipientes procesados conjuntamente que permite una disgregación rápida tal como el comercializado actualmente por SPI Polyols Inc. como Pharmaburst™, celulosa microcristalina silicificada tal como la comercializada actualmente por FMC Corporation como Avicel®, combinación de glicolato sódico de almidón y carboximetilalmidón sódico tal como la comercializada actualmente por J. Rettenmaier & Söhne como ExploTab®, croscarmelosa sódica tal como la fabricada actualmente por Seppic como Ac-Di-Sol™, y resinas de intercambio iónico tales como las fabricadas actualmente por Rohm and Haas Co. como Amberlite™.

15 Preferiblemente, el uso de dióxido de silicio coloidal o dióxido de silicio tal como el comercializado actualmente por Huber como RxCIPIENTS® FM-1000 se usa como disgregante. El material de Huber contiene CaSiO₄ más una cantidad menor de CaSO₄ y se comercializa para su uso en formulaciones de dosificación orales de disgregación rápida.

25 La cantidad de excipiente de preparación de comprimidos usado en la formulación oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1000 mg. En realizaciones preferidas, las cantidades de excipiente de preparación de comprimidos usadas oscilan entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750 mg. Son aceptables razones variables de carbonato de lantano hidratado con respecto al excipiente de preparación de comprimidos. Tales razones pueden variar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10. En una realización preferida se usa una razón de 1:1 de carbonato de lantano hidratado con respecto a excipiente de preparación de comprimidos.

30 La cantidad de disgregante usado en la formulación oscila entre el 0 y el 25% basándose en el peso de carbonato de lantano. En realizaciones preferidas, las cantidades de disgregante usadas incluyen del 0 al 15% basándose en lo mismo. Son aceptables razones variables de carbonato de lantano hidratado con respecto al excipiente de preparación de comprimidos con respecto al disgregante. Generalmente, estas razones oscilan entre aproximadamente 1-75:1-75:0-34. Preferiblemente, oscilan entre aproximadamente 25-75:25-75:2-25. En la realización más preferida la razón de carbonato de lantano hidratado con respecto al excipiente con respecto al disgregante es de aproximadamente 50:50:10.

35 La mezcla de carbonato de lantano hidratado-excipiente o la mezcla de carbonato de lantano hidratado-excipiente-disgregante se somete entonces a coprecipitación, tal como mediante liofilización o mediante secado por pulverización. Tras la coprecipitación de la mezcla de carbonato de lantano hidratado, se elimina el agua en exceso, lo que permite la formación de un coprecipitado de carbonato de lantano. Este coprecipitado de carbonato de lantano contiene lo más preferiblemente alguna cantidad de agua reproducible, aunque indeterminada, o bien como el carbonato de lantano hidratado o bien otra. Además, este complejo es bastante estable cuando se expone al aire y no absorbe una cantidad significativa de humedad adicional.

40 El coprecipitado de carbonato de lantano puede comprimirse además para dar formas de dosificación farmacéutica apropiadas con la incorporación de excipientes opcionales tales como disgregantes, deslizantes y lubricantes. Tales formas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas y cápsulas dispersables. En una realización preferida, el coprecipitado se comprime para dar comprimidos que pueden masticarse fácilmente, tragarse, completamente o dispersarse fácilmente en agua o zumo y luego ingerirse.

45 El tamaño y la forma de la forma de dosificación oral sólida no son críticos puesto que la propiedad de disgregación rápida y completa de esta formulación proporciona el carbonato de lantano como partículas finamente dispersadas con un área superficial mayor que formulaciones anteriores de este fármaco. Por tanto, puede emplearse una dosis menor de carbonato de lantano. En una realización, los comprimidos que contienen carbonato de lantano tienen un diámetro de circunferencia inferior a 22 mm. En una realización preferida, los comprimidos de la misma concentración tienen un diámetro de circunferencia inferior a 18 mm.

55 Según la invención, todas las formulaciones descritas en el presente documento son adecuadas para el tratamiento de un paciente con hiperfosfatemia. El uso de las formulaciones descritas de carbonato de lantano hidratado secado tiene una capacidad de unión a fosfato comparable o superior a la de Fosrenol® mientras que permite su administración oral a un paciente en una forma distinta a un comprimido masticable.

Las propiedades superiores e inesperadas de estas formulaciones de carbonato de lantano se atribuyen a la capacidad de las formulaciones reivindicadas para disgregarse y proporcionar carbonato de lantano con una alta área superficial en comparación con los carbonatos de lantano hidratados descritos previamente. Se proporcionan ejemplos en el presente documento para proporcionar un mejor entendimiento de la invención, pero no limitan la invención de ninguna manera. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención y sus características únicas. Estos ejemplos no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

5

Ejemplos 1-8. Procedimiento general para preparar un coprecipitado mediante liofilización. Se disolvió manitol (6,5 g) en 200 ml de agua desionizada en un matraz de liofilización de 600 ml. Se añadió un disgregante opcional, tal como SiO₂ coloidal (650 mg), seguido por 6,5 g de La₂(CO₃)₃·8H₂O. Se agitó con remolino la mezcla mientras se enfriaba rápidamente en un baño de nieve carbónica/acetona (-78°C). Entonces se puso a vacío y se liofilizó durante 2-3 días hasta que estuvo libre de partículas de hielo. Se recogieron los compuestos de color blanco esponjosos resultantes.

10

Ejemplo	Composición	Razón
1	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol	1:1
2	La ₂ (CO ₃) ₃ ·hidratado/manitol/SiO ₂	1:1:0,1
3		1:1:0,2
4		1:1:0,4
5		1:1:0,1
6	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol/silicato de calcio	1:1:0,2
7		1:1:0,4
8	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/SiO ₂ coloidal	1:1:0,2

Ejemplos 9-13. Procedimiento general para preparar un coprecipitado mediante secado por pulverización. Se agitó una mezcla de carbonato de lantano octahidratado (13,4 g), manitol (12,1 g) y FM-1000 (4,8 g) en 500 ml de agua desionizada en un matraz Erlenmeyer. Tras unos pocos minutos, se tamizó la disolución a través de un tamiz de 250 μm de malla. Entonces se agitó la disolución mientras se hacía pasar a través de un aparato SD-Micro Spray Dryer (GEA Niro Inc.). Las condiciones usadas fueron de 150°C de temperatura de entrada; 75°C de temperatura de salida; velocidad de pulverización de 2,5 kg/min.; 30 kg/h de flujo de gas de secado; y 1,5 bar de presión de boquilla. Se recogieron los compuestos de color blanco esponjosos.

15

Ejemplo	Composición	Razón
9	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol	1:1
10	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol/silicato de calcio	1:1:0,4
11	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/lactosa/almidón	50:40:10
12	Combinación de La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/lactosa/glicolato sódico de almidón y carboximetilalmidón sódico	50:47:3
13	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/lactosa/SiO ₂ /croscarmelosa sódica	50:30:10:10

Ejemplos 14-17. Carbonatos de lantano hidratados puros. Se prepararon carbonatos de lantano hidratados puros (ejemplos 14-16) y se analizaron para determinar el contenido de humedad según la patente estadounidense n.º 5.968.976. También se adquirieron y se analizaron comprimidos Fosrenol®, que contenían carbonato de lantano tetrahidratado y/o pentahidratado como principio activo.

20

Ejemplo	Composición
14	La ₂ (CO ₃) ₃ ·5H ₂ O
15	La ₂ (CO ₃) ₃ ·8H ₂ O
16	La ₂ (CO ₃) ₃ ·14H ₂ O
17 (Fosrenol®)	La ₂ (CO ₃) ₃ ·4-5H ₂ O

Se evaluaron los comprimidos no recubiertos, comprimidos, para determinar su disgregación. La tabla I facilita los tiempos de disgregación para los comprimidos completos, intactos, en agua desionizada. Se midió el tiempo de disgregación usando el procedimiento y el aparato descritos por la prueba física <701>, Disintegration, de la farmacopea de los EE.UU., volumen 29. Se midió la disgregación de un único comprimido de cada ejemplo.

25

Tabla I. Datos de disgregación para composiciones coprecipitadas y composiciones de la técnica anterior

Ejemplo	Composición	Razón	Tiempo de disgregación
1 (liofilizado)	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol	1:1	400 s
9 (secado por pulverización)			270 s
2	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/	1:1:0,1	330 s

3	manitol/SiO ₂	1:1:0,2	255 s	
4			270 s	
5	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/ manitol/FM-1000	1:1:0,1	240 s	
6			210 s	
7 (liofilizado)			1:1:0,4	195 s
10 (secado por pulverización)				270 s
8	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/ Pharmaburst	1:1	240 s	
11	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/ lactosa/almidón	50:40:10	36 min.	
12	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/ lactosa/Explotab	50:47:3	19 min.	
13	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/ lactosa/SiO ₂ /AcDiSol	50:30:10:10	260 s	
14	La ₂ (CO ₃) ₃ ·5H ₂ O		5 horas	
15	La ₂ (CO ₃) ₃ ·8H ₂ O		>7 horas	
16	La ₂ (CO ₃) ₃ ·14H ₂ O		>7 horas	
Fosrenol®	La ₂ (CO ₃) ₃ ·4-5H ₂ O (principio activo)		6 horas	

Puede observarse a partir de la tabla I que todos los complejos liofilizados y secados por pulverización 1-13 de esta invención mostraron una mejora significativa con respecto a los complejos de carbonato de lantano de la técnica anterior de los ejemplos 14-17. Los complejos 1-13 fueron inesperadamente uniformes en su disgregación, con la excepción de los complejos 11 y 12. Sin embargo, el tiempo de disgregación de las composiciones de los ejemplos 11 y 12 era todavía sólo una fracción del de las composiciones de la técnica anterior. Se observó una diferencia muy pequeña entre esas composiciones, incluso aunque el porcentaje (p/p) de disgregante varió desde sin disgregante añadido hasta tanto como el 40% basándose en el peso del carbonato de lantano octahidratado de partida (esto es el 87% basándose en el peso de lantano elemental). La preparación de los complejos mediante liofilización frente a secado por pulverización también tuvo poco efecto. La mayoría de estos complejos se disgregaron completamente en el plazo de 6 minutos.

Para excluir la posibilidad de que el perfil de disgregación mejorado pudiera producirse solamente a partir de la adición de excipientes a carbonato de lantano, también se analizaron comprimidos Fosrenol®. Los componentes inactivos en Fosrenol® son dextratos, SiO₂ coloidal y estearato de magnesio. Sin embargo, los comprimidos Fosrenol® mostraron igualmente una escasa disgregación como los carbonatos de lantano hidratados de los ejemplos 14-16.

La tabla II describe la capacidad de unión a fosfato de los ejemplos preparados en forma o bien completa o bien de comprimido molido. Los comprimidos molidos simulan una formulación de comprimido masticable tras haberse masticado. Capacidad de unión a fosfato es un término usado para predecir la cantidad de fosfato que puede unirse mediante un secuestrante en condiciones que emplean un gran exceso de fosfato, tal como el que se encuentra en el estómago. Mazzeo, J. R.; *et al.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 1999, vol. 19, págs. 911-915. Este ensayo, que utiliza un gran exceso de fosfato, es por tanto un mejor modelo funcional de las condiciones biológicas que el ensayo descrito en la patente estadounidense n.º 5.968.976 que utiliza sólo dos equivalentes molares de ión fosfato por mol de carbonato de lantano.

Se evaluaron los comprimidos no recubiertos, comprimidos, obtenidos de los ejemplos 1-17 para determinar su capacidad de unión a fosfato. Se examinaron tanto comprimidos completos, preparados tal como se describió anteriormente, como comprimidos molidos de manera gruesa.

Ensayo de unión a fosfato

i. Preparación de disolución madre de fosfato:

Se añadieron 21,4 g de ácido N,N-bis(hidroxitil)-2-aminoetanosulfónico, 4,7 g de NaCl y 2,7 g de KH₂PO₄ (de pureza ultraalta) a un matraz volumétrico de 1000 ml y disolvieron en 950 ml de H₂O DI. Entonces se ajustó el pH a 3,0 (± 0,05) con HCl y se enrasó la disolución con H₂O DI y se mezcló.

ii. Ensayo:

Se añadió el complejo de carbonato de lantano a la disolución madre de fosfato de modo que la concentración final era de 2,5 mg de La₂(CO₃)₃/ml de disolución de fosfato. Se calentó la mezcla a 37°C durante 60 minutos con agitación con remolino constante. Entonces se filtró a través de un filtro de nailon de 0,2 µm.

Entonces se diluyó la muestra para permitir su inyección en el cromatógrafo iónico. En este caso, se usó un factor de dilución de 100: se retiró una alícuota de 1,0 ml y se diluyó volumétricamente hasta 100 ml con agua DI.

iii. Medición de fosfato

5 Se determinó la cantidad de fosfato no unido mediante cromatografía iónica en un cromatógrafo iónico Dionex ICS-1500 equipado con una célula de conductividad (35°C) y un autosupresor de 4 mm Dionex ASRS 300. Se eluyó el material a través de una precolumna Dionex AG11-HC (4 x 50 mm) y una columna Dionex AS11-HC (4 x 250 mm) a 1,0 ml/min. usando NaOH 25 mM en H₂O DI como fase móvil. Entonces se registró la respuesta de la muestra mediante un sistema de datos de cromatografía informatizado.

iv. Construcción de la curva de calibración de fosfato

10 Se verificó la linealidad de la respuesta tal como sigue. Se prepararon una serie de patrones a lo largo de un amplio intervalo de concentración de fosfato libre (aproximadamente 0,04, 0,06, 0,10, 0,15, 0,20 y 0,25 mM) y se determinaron sus respuestas en cromatografía iónica. Entonces se elaboró una representación gráfica de la concentración de fosfato libre (mM) frente a la respuesta. Entonces se determinaron la pendiente y la intersección en y de la representación gráfica de regresión lineal resultante.

15 Se calculó la capacidad de unión a fosfato a partir de las siguientes ecuaciones.

$$\text{Concentración de fosfato no unido (mM)} = \frac{\text{Respuesta de la muestra}}{\text{Respuesta del patrón}} \times \text{factor de dilución}$$

$$\text{Capacidad de unión a fosfato (mmol / g)} =$$

$$\frac{\text{Conc. de disolución madre de fosfato (mM)} - \text{Conc. de fosfato no unido (mM)} \times \text{volumen de disolución de fosfato (l)}}{\text{Peso de carbonato de lan tano (La}_2\text{(CO}_3\text{)}_3\text{) (g) en el complejo}}$$

Tabla II. Datos de capacidad de unión para composiciones coprecipitadas y del estado de la técnica.

Ejemplo	Composición	Razón	Capacidad de unión (mmol de PO ₄₋₂ /g de La ₂ (CO ₃) ₃)	
			Comprimido molido	Comprimido completo
1 (liofilizado)	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol	1:1	3,9	3,7
9 (secado por pulverización)			4,3	4,4
2	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol/SiO ₂	1:1:0,1	3,5	3,7
3		1:1:0,2	3,3	3,7
4		1:1:0,4	4,3	4,0
5	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/manitol/FM- 1000	1:1:0,1	3,6	3,9
6		1:1:0,2	3,8	3,9
7 (liofilizado)		1:1:0,4	3,0	3,4
10 (secado por pulverización)			4,5	4,6
8	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/Pharmaburst	1:1:0,2	3,6	3,4
11	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/lactosa/almidón	50:40:10	4,4	4,4
12	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/lactosa/Explotab	50:47:3	4,4	4,4
13	La ₂ (CO ₃) ₃ hidratado/lactosa/SiO ₂ /AcDiSol	50:30:10:10	4,1	4,1
14	La ₂ (CO ₃) ₃ ·5H ₂ O		3,0	0,7
15	La ₂ (CO ₃) ₃ ·8H ₂ O		3,0	0,6
16	La ₂ (CO ₃) ₃ ·14H ₂ O		3,6	0,8
17	Fosrenol®		1,9	0,4

20 Comprimido molido = Un comprimido completo se molió de manera gruesa antes del análisis. Comprimido completo = se usó un comprimido completo, sin modificación adicional.

Los datos en la tabla II demuestran claramente que los coprecipitados de la presente invención son adecuados para su uso en forma de comprimido completo. Aunque los ejemplos 1-13 muestran esencialmente la misma capacidad

de unión en forma de comprimido o bien molido o bien completo, los ejemplos 14-16 pierden cantidades significativas de capacidad de unión como comprimidos completos. Por tanto, pueden usarse formas de dosificación de las composiciones reivindicadas tales como comprimidos, cápsulas, polvos, cápsulas dispersables o gránulos. Estos materiales también pueden dispersarse en un líquido, tal como en una disolución oral o un elixir, para facilitar la dosificación a pacientes que no pueden o que no están dispuestos a tragar una forma de dosificación oral sólida.

5 De la manera más sorprendente, los coprecipitados de la invención muestran sistemáticamente una capacidad de unión a fosfato que es dos veces más alta que la de los comprimidos Fosrenol® comercializados. Por tanto, el uso de estos coprecipitados permitirá que se use una dosis mucho menor para lograr la misma cantidad de eliminación de fosfato.

10 La invención, aunque se describe en las realizaciones específicas anteriores, abarca numerosas variaciones en la formulación y las técnicas de liofilización o secado por pulverización. Las realizaciones, tal como se explicó anteriormente, pretenden ser ilustrativas de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica disgregable que comprende carbonato de lantano y un excipiente, que puede obtenerse coprecipitando dicho carbonato de lantano con un excipiente.
- 5 2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el carbonato de lantano está hidratado.
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el carbonato de lantano está hidratado y tiene la fórmula general: $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, en la que x tiene un valor de 4-15.
4. Forma de dosificación farmacéutica según las reivindicaciones 2 ó 3, que comprende de 100 a 1000 mg del carbonato de lantano hidratado, de 100 a 1000 mg del excipiente y un disgregante.
- 10 5. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el excipiente es un sacárido, un alcohol pentahidroxilado o un alcohol hexahidroxilado.
6. Forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el carbonato de lantano se coprecipita en una razón de 1:1 con el excipiente mediante liofilización o mediante secado por pulverización.
- 15 7. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio, almidón y povidona.
8. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 4, comprendiendo dicha forma de dosificación desde el 0% en peso hasta el 25% en peso de un disgregante, basándose en el peso del carbonato de lantano.
- 20 9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, reivindicación 4, reivindicación 5, reivindicación 7 o reivindicación 8, estando dicha forma de dosificación comprimida en una forma sólida oral, estando la forma sólida oral adaptada para disolverse en una forma líquida antes de la ingestión por el paciente.
- 25 10. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la forma de dosificación tiene una capacidad de unión a fosfato de entre 2,5 y 5 mmol/g.
11. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de hiperfosfatemia.
12. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 4, en la que dicho excipiente es manitol y dicho disgregante es SiO_2 coloidal; y en la que dicho carbonato de lantano hidratado se coprecipita mediante liofilización o secado por pulverización de una mezcla de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ hidratado, dicho manitol y dicho SiO_2 coloidal en una razón de 1-75:1-75:0-34;
 en la que el carbonato de lantano hidratado está hidratado hasta un contenido en agua de entre 8-14 moles de agua, y teniendo la forma de dosificación un tiempo de disgregación de desde aproximadamente 2 hasta 10 minutos y una capacidad de unión a fosfato de entre 2,5 y 5 mmol/g.
- 30 13. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la razón de carbonato de lantano hidratado:manitol: SiO_2 coloidal es de 1:1:0,1, 1:1:0,2 ó 1:1:0,4.
14. Procedimiento para preparar un forma de dosificación farmacéutica de disgregación que comprende coprecipitar carbonato de lantano hidratado con un excipiente mediante liofilización o mediante secado por pulverización; y
 40 comprimir el carbonato de lantano hidratado coprecipitado para dar una forma sólida oral;
 en el que el carbonato de lantano se mezcla con dicho excipiente antes de la coprecipitación.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el excipiente es un sacárido, un alcohol pentahidroxilado o un alcohol hexahidroxilado.
- 45 16. Procedimiento según la reivindicación 14 o reivindicación 15, en el que el carbonato de lantano es carbonato de lantano hidratado y se mezcla con dicho excipiente y un disgregante antes de la coprecipitación, seleccionándose dicho disgregante del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio, almidón y povidona,
 en el que de 100 a 1000 mg del carbonato de lantano hidratado se coprecipitan con de 100 a 1000 mg del excipiente y el 0-25% en peso del disgregante, basándose en el peso del carbonato de lantano.