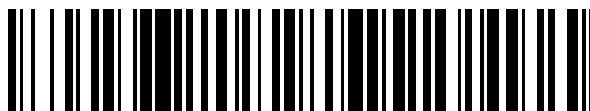


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 040**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2011 E 11702693 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2531174**

54 Título: **Composición que comprende una mezcla de compuestos metálicos y de xantano**

30 Prioridad:

04.02.2010 GB 201001779

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.08.2015

73 Titular/es:

**OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS, LIMITED
(100.0%)
10 Market Street, No. 721, Camara Bay
KY1-9006 Grand Cayman, KY**

72 Inventor/es:

**APPLEWHITE, RICHARD JONATHAN;
NEWTON, MAURICE SYDNEY y
TOFT, ALEXIS JOHN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 544 040 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

Composición que comprende una mezcla de compuestos metálicos y de xantano

5 La presente invención se refiere a una formulación líquida que contiene una mezcla de compuestos metálicos inorgánicos insolubles en agua. La presente invención también se refiere a métodos para preparar los líquidos y su uso en formas de dosis unitarias y múltiples para administración oral.

10 Antecedentes de la invención

Formas de Dosificación Líquida

15 Las formas de dosificación líquida de compuestos insolubles pueden proporcionar un medio de administración útil para sujetos que tienen dificultad al tragar. En particular, en el campo de agentes farmacéuticos, la facilidad de la administración también puede ayudar a asegurar el cumplimiento óptimo del paciente. Además, la forma líquida permite que se administre una cantidad de dosis continuamente variable.

20 En la técnica se conocen muchas formas de dosis líquidas de compuestos insolubles. Por ejemplo, Altacita Plus Suspensión (Peckforton Pharmaceuticals Limited) se comercializa como un antiácido para el alivio sintomático de dispepsia, flatulencia e hiperacidez abdominal, gastritis, úlcera péptica, acidez especialmente se asocia con la con hernia de hiato, o acidez durante el embarazo. Uno de los principios activos es la "hidrotalcita ligera", hidrato de hidróxido de carbonato de aluminio y magnesio. La altacita presenta un límite elástico de solamente 1 Pa y a este límite elástico bajo no sería adecuada para el mantenimiento de formulaciones estables en las que el ingrediente activo es de un tipo de hidrotalcita que comprende magnesio y hierro obtiene un límite elástico insuficiente para proporcionar una formulación estable a un tamaño de partícula y/o nivel de dosificación deseables.

25 Otro producto de Peckforton Pharmaceuticals Limited, Hidrotalcita Suspensión, también contiene hidrotalcita. La formulación también contiene Veegum regular que es un silicato de magnesio y aluminio usado para alterar la reología de la formulación líquida. Sin embargo, dado que esta es una fuente de aluminio, este producto no se considera adecuado para pacientes con problemas renales.

30 El talcid está destinado al alivio sintomático en casos de acidez, hiperacidez estomacal. El principio activo es la "hidrotalcita ligera", hidrato de hidróxido de carbonato de aluminio y magnesio, que presenta el mismo inconveniente de liberación y acumulación de aluminio. Además, la formulación contiene bentonita que, a concentraciones más elevadas, puede modificar las características reológicas de la formulación. La bentonita es un aluminosilicato hidratado de calcio que también puede liberar aluminio. La carboximetilcelulosa sódica se usa como un agente espesante. El talcid presenta un cierto límite elástico pero insuficiente para proporcionar una formulación estable con un tamaño de partícula deseable.

35 La administración de compuestos metálicos mixtos es particularmente problemático porque los compuestos metálicos mixtos típicamente tienen una densidad de partícula elevada (tal como una densidad de aproximadamente 1,9 g/ml). Debido a la gran diferencia en la densidad entre tales compuestos y la de los fluidos vehículo acuosos habituales, los compuestos metálicos mixtos son propensos a sedimentarse en el almacenamiento. La reología del fluido vehículo se puede modificar para aumentar la viscosidad del fluido y por lo tanto disminuir la tasa de sedimentación de los sólidos suspendidos. Sin embargo, debido a la densidad de partículas atípicamente elevada, presenta la desventaja de que aunque se reduce la tasa de sedimentación, se producirá sedimentación en un plazo de tiempo relativamente corto. Además, la viscosidad elevada del fluido a seguir volver a dispersar cualquier compuesto metálico mixto sedimentado.

40 La Patente de Estados Unidos Nº 4.689.219 describe composiciones que comprenden mezclas de goma de xantano y goma de algarrobo en un intervalo de proporciones especificado. La formulación se envasa como una mezcla de gránulos secos que se añaden a una bebida inmediatamente antes de su consumo.

45 El documento de patente WO2007/135362 describe una formulación a base de goma de xantano, PVP y glicerol que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo suspendido en el que el PVP actúa como un agente dispersante y el glicerol como un agente para el aumento de la densidad. La concentración óptima de PVP que se desvela es de un 0,5 a aproximadamente un 3,5 % en p/v. Además, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo suspendido está presente a una concentración de hasta un 5 % en p/v. Esto se compara con los niveles de administración requeridos habitualmente de un 10 % en p/v para compuestos metálicos mixtos.

50 El documento de patente IE153343 desvela una composición concentrada de suspensión acuosa de pendimetalina, un pesticida. Más específicamente, el documento de patente IE153343 desvela el uso de un agente de suspensión, tal como goma de xantano, a una concentración entre un 0,02 y un 3,0 % en p/v, en combinación con agentes espesantes tales como polivinil-pirrolidona (PVP). Las composiciones propuestas también incluyen tensioactivos, agentes de reparto o agentes humectantes y un agente antiespumante para proporcionar una suspensión estable.

La Patente de Estados Unidos N° 5.300.302 desvela un sistema de administración farmacéutica que comprende una composición que comprende un fármaco distribuidos de forma homogénea en un excipiente de gel que se puede dispersar en agua que contiene cualquiera de goma de xantano o una mezcla de goma de xantano y metil celulosa.

5 El documento de patente WO 03/013473 A1 enseña un dióxido de silicio coloidal que se puede combinar con goma de xantano y un agente humectante para producir una suspensión de partículas de fármaco que son básicamente estables. Se afirma que el dióxido de silicio tiene un efecto sinérgico con la goma de xantano introduce una suspensión más estable que de otro modo nos sería posible.

10 La Patente de Estados Unidos N° 5112604 desvela una formulación acuosa que contiene una sustancia farmacológica; dióxido de silicio coloidal; una goma de hidrocoloide; un agente humectante; un agente antiespumante y un carbohidrato, que es estable durante 90 días.

15 La Patente de Estados Unidos N° 7300670 desvela una suspensión farmacéutica acuosa para administración oral que comprende al menos un fármaco en partículas con una densidad de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,6 g/ml y un tamaño medio de partícula inferior a aproximadamente 20 micrómetros; al menos un polímero de suspensión que presenta flujo plástico con o sin agentes potenciadores de la viscosidad adicionales que proporcionan un valor de rendimiento a la suspensión final de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 15 Pa y una viscosidad aparente a 100 sec^{-1} de al menos aproximadamente 50 cps; una fase líquida con una diferencia de densidad absoluta entre cada fármaco en partículas inferior a aproximadamente 0,2 g/ml.

20 Para proporcionar composiciones estériles, la técnica anterior ha enseñado que las composiciones líquidas se pueden irradiar. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5273767 desvela una goma de xantano de hidratación rápida, modificada, preparada por irradiación de goma de xantano no irradiada con radiación ionizante, y además un proceso para esterilizar un producto alimentario que comprende goma de xantano no irradiada como un hidrocoloide de gelificación.

25 Aunque la irradiación puede proporcionar esterilidad, presenta una serie de problemas cuando se aplica a líquidos que contienen productos insolubles. Por ejemplo, "Formulation of a Sterile Surgical Lubricant", Adams, I., S. S. Davis y R. Kenshaw. 1972, J. Pharm. Pharmacol., 24: 178P describe la pérdida total de la estructura de gel en metil celulosas después de la irradiación. Applied Radiation Chemistry de Robert James Woods y Aleksei Konstantinovich Pikaev nos enseña que en muchos países se usa una dosis de irradiación convencional de 25 kGy, y 35 kGy en países escandinavos, pero que mediante el control de la contaminación microbiana del entorno de producción se puede reducir a niveles inferiores a 10 kGy. (Editor Wiley-IEEE, 1994, ISBN 0471544523, 9780471544524). La Patente de Estados Unidos N° 7259192 describe la despolimerización con irradiación de rayo de electrones de alta energía de goma de xantano a una dosis preferente de 10 a 150 kGy.

Sumario de la invención

40 En un primer aspecto la presente invención proporciona una composición que comprende

(i) un compuesto metálico mixto que contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,

45 (ii) goma de xantano

(iii) al menos uno de

(a) polivinil pirrolidona

(b) goma de algarrobo

(c) metil celulosa

50

en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición para uso como un medicamento, en la que la composición comprende

55

(i) un compuesto metálico mixto que contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,

(ii) goma de xantano

(iii) al menos uno de

60

(a) polivinil pirrolidona

(b) goma de algarrobo

(c) metil celulosa

65 en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición para unión a fosfato, en la que la composición comprende

- 5 (i) un compuesto metálico mixto que contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
- (ii) goma de xantano
- (iii) al menos uno de
 - 10 (a) polivinil pirrolidona
 - (b) goma de algarrobo
 - (c) metil celulosa

en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy.

15 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de hiperfosfatemia, en la que la composición comprende

- 20 (i) un compuesto metálico mixto que contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
- (ii) goma de xantano
- (iii) al menos uno de
 - 25 (a) polivinil pirrolidona
 - (b) goma de algarrobo
 - (c) metil celulosa

en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy.

30 La presente invención proporciona un sistema vehículo para la administración de compuestos metálicos mixtos insolubles, en particular los que contienen al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio. El presente sistema evita las desventajas de los sistemas de la técnica anterior con respecto a los problemas asociados con la ingesta del vehículo o el efecto perjudicial de que el vehículo puede tener en el compuesto insoluble. De forma crítica, muchos vehículos de la técnica anterior son significativamente perjudiciales para la capacidad de unión al fosfato de los compuestos metálicos mixtos. La capacidad de unión al fosfato es una propia fundamental de tales compuestos.

35 Muchos de los excipientes de la técnica anterior usados para modificar la reología del fluido vehículo son de naturaleza aniónica y por lo tanto pueden interactuar con el compuesto metálico mixto, que se une al fosfato por intercambio aniónico. En consecuencia, se impide la capacidad posterior de unión del anión del compuesto metálico mixto (en este caso para fosfato).

40 La presente invención proporciona un sistema en el que se edita el uso de vehículos a base de aceite. Tales vehículos pueden tener el inconveniente de un valor calorífico relativamente elevado. Por lo general, se considera que tales valores caloríficos elevados son indeseables y son particularmente inadecuados para sujetos con una dieta de calorías limitadas y/o que pueden consumir la composición durante un periodo de tiempo prolongado.

45 La presente invención está de más ventajosa porque permite la administración de cargas elevadas de compuesto metálico mixto. Esto es ventajoso porque el volumen de producto necesario para administrar una cantidad determinada de compuesto metálico mixto se mantiene dentro de cantidades aceptables. El uso de tales cargas elevadas es particularmente ventajoso para sujetos que desean o que necesitan el control de su ingesta de fluidos. Tal grupo es el de los pacientes en diálisis que por lo general deben limitar el volumen de líquido que consumen. Cualquier formulación de dosis líquida acuosa contribuirá al volumen de piquito que consume el paciente, por lo tanto el volumen de líquido se debe mantener en un mínimo. Dado que el compuesto metálico mixto se puede usar para su unión al fosfato en un sujeto o para el tratamiento de la hiperfosfatemia, la composición se va a administrar a sujetos que padecen enfermedad renal que a su vez pueden someterse a diálisis. Por lo tanto, la necesidad de administrar cargas elevadas es particularmente aplicable cuando se administran compuestos metálicos mixtos.

50 La presente invención además es ventajosa porque proporciona una composición líquida conservada en la que no es necesaria la adición de componentes conservantes. Al contrario de la enseñanza de la técnica anterior, los inventores han mostrado que mediante la selección de una combinación específica de materiales de suspensión y selección de una dosificación de radiación específica, se puede proporcionar una composición estable y conservada. Las enseñanzas de la técnica anterior en el campo de la manipulación de efluentes (inmovilización de cromato) mostraban que la irradiación a 1000-6000 kGy es perjudicial para los compuestos metálicos mixtos y aumenta la formación de espinelas. En particular, los inventores han mostrado que no son necesarios componentes conservantes. Los compuestos metálicos mixtos en un sistema acuoso sin tamponar al intervalo de concentraciones de interés (aprox. un 10 % en p/v) proporcionan un pH relativamente elevado (aprox. de 9,2 a 9,4). El pH elevado

excluye el uso de todos los conservantes conocidos, disponibles en el mercado a concentraciones eficaces para el control microbiano y a niveles que son seguros para su uso en una composición en una población humana. Para la conservación química, el pH de la formulación se debe limitar a aproximadamente 8,2 o inferior para permitir el uso de conservantes a concentraciones que son seguras en la población humana. El conservante puede tener una cierta eficacia a un pH superior a 8,2, sin embargo, existe poco margen para el aumento del pH de la formulación, por ejemplo, en el almacenamiento. Una reducción significativa del pH, es decir, inferior a aproximadamente pH 8,0 no se puede producir sin liberar magnesio de la estructura del compuesto metálico mixto. Esto tiene el efecto de cambiar la estructura del compuesto metálico mixto y también puede alterar propiedades tales como el rendimiento de la unión al fosfato del compuesto metálico mixto.

Hiperfosfatemia

Como se analiza en un aspecto en el presente documento, la presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de hiperfosfatemia, en la que la composición comprende

- (i) un compuesto metálico mixto que contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
- (ii) goma de xantano
- (iii) al menos uno de
 - (a) polivinil pirrolidona
 - (b) goma de algarrobo
 - (c) metil celulosa

en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy.

La hiperfosfatemia es una alteración de electrolitos en la que existe un nivel elevado de forma anómala de fosfato en sangre. La hiperfosfatemia se observa frecuentemente en pacientes en diálisis, dado que los regímenes de diálisis convencionales son incapaces de retirar la carga de fosfato ingerida incluso con una dieta baja en fosfato, y se asocia con un aumento del riesgo de muerte y el desarrollo de calcificación vascular. La presencia de hiperfosfatemia conduce a la hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario, 1,25 Vit D3 reducido y trastorno óseo metabólico progresivo. El nivel elevado de fosfato en sangre es responsable en último lugar del aumento de la calcificación vascular, pero estudios recientes también han sugerido que el proceso se puede ver influido adicionalmente por 1,25 Vit D3 y un producto de calcio-fosfato elevado. Los pacientes que han desarrollado hiperfosfatemia incontrolada de forma crónica desarrollan calcificaciones en el tejido blando progresivamente extensas debido al depósito de productos de calcio/fosfato en piel, articulaciones, tendones, ligamentos. También se han descrito depósitos oculares de producto de calcio/fosfato.

Por lo tanto, el control de los niveles de fosfato en suero usando aglutinantes de fosfato oral se ha convertido en una diana terapéutica fundamental en la gestión de pacientes en diálisis. Estos aglutinantes, ingeridos con comida, hacen que el fosfato contenido sea insoluble y, por lo tanto, no se pueda absorber.

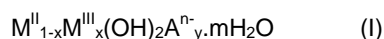
Para facilitar la referencia, estos y otros aspectos de la presente invención se analizan a continuación con títulos apropiados de la sección. Sin embargo, las enseñanzas en cada sección no se limitan necesariamente a cada sección en particular.

Aspectos Preferentes

Componente (i) - Compuesto Metálico Mixto

El compuesto metálico mixto usado en la presente invención puede ser cualquier compuesto metálico mixto que contenga al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio. En un aspecto preferente, el compuesto metálico mixto contiene al menos hierro (III) y al menos magnesio.

Preferentemente, el compuesto tiene la fórmula I



- en la que M^{II} es uno o más metales divalentes y es al menos Mg^{2+} ;
- M^{III} es uno o más metales trivalentes y es al menos Fe^{3+} ;
- A^{n-} es uno o más aniones n-valentes y es al menos CO_3^{2-} ;
- $(\sum y)/x$ es de 0,5 a 1,5
- $0 < x \leq 0,4$,
- $0 < y \leq 1$ y
- $0 < m \leq 10$.

(Σ yn)/x puede ser preferentemente de 0,6 a 1,4, tal como de 0,7 a 1,3, tal como de 0,8 a 1,2, tal como de 0,9 a 1,1, tal como aproximadamente 1, tal como 1,0.

5 En un aspecto preferente, el compuesto tiene un contenido de aluminio inferior a 10.000 ppm, más preferentemente inferior a 7.000 ppm, más preferentemente inferior a 5.000 ppm, más preferentemente inferior a 3.000 ppm, más preferentemente inferior a 1000 ppm, más preferentemente inferior a 700 ppm, más preferentemente inferior a 500 ppm, más preferentemente inferior a 300 ppm, más preferentemente inferior a 200 ppm, lo más preferente 100 ppm, más preferentemente inferior a 50 ppm, lo más preferentemente 30 ppm.

10 En un aspecto, el compuesto metálico mixto es un compuesto como se describe en el documento de patente WO99/015189.

15 En un aspecto, el compuesto metálico mixto es un compuesto como se describe en el documento de patente WO2006/085079.

En un aspecto, el compuesto metálico mixto es un compuesto como se describe en el documento de patente WO 2009/050468.

20 En un aspecto, el compuesto metálico mixto es un compuesto preparado de acuerdo con la Solicitud de Patente Británica N° 0913525.2.

25 Preferentemente, el compuesto tiene un tamaño de partícula medio d50 inferior a 300 μ m. Preferentemente, el compuesto tiene un tamaño de partícula medio d50 inferior a 200 μ m. Preferentemente, el compuesto tiene un tamaño de partícula medio d50 inferior a 100 μ m. Preferentemente, el compuesto tiene un tamaño de partícula medio d50 de 2 a 50 μ m. Preferentemente, el compuesto tiene un tamaño de partícula medio d50 de 2 a 30 μ m.

30 La presente invención incluye productos obtenidos por medio de tratamiento adicional. En un aspecto, el producto en bruto seco se muele. Más preferentemente, el producto en bruto seco se muele hasta un tamaño de partícula medio d50 inferior a 10 μ m, aún más preferentemente, el producto en bruto seco se muele hasta un tamaño de partícula medio d50 de 2-10 μ m, lo más preferente, el producto en bruto seco se muele hasta un tamaño de partícula medio d50 de 2-7 μ m, aún lo más preferente, el producto en bruto seco se muele hasta un tamaño de partícula medio d50 de aproximadamente 5 μ m.

35 La estabilidad física de la presente composición se puede mejorar adicionalmente reduciendo el tamaño de partícula del compuesto metálico mixto, por ejemplo por micronización o molienda en húmedo.

40 La estabilidad física de la presente composición también se puede mejorar adicionalmente secando el compuesto metálico mixto antes de su incorporación en la composición. Los inventores encontraron, de forma sorprendente, que el secado del compuesto metálico mixto hasta un contenido de humedad < 15 % en p/p produce un compuesto metálico mixto que es estable en la presente formulación líquida acuosa. Por el contrario, un compuesto metálico mixto sin secar (es decir, un compuesto metálico mixto sintetizado por reacción de la forma normal pero lavado y filtrado sin secar) es menos estable cuando se prepara en un líquido.

45 En un aspecto preferente, el compuesto metálico mixto está presente en una cantidad de 8 a 12 p/v, más preferentemente el compuesto metálico mixto está presente en una cantidad de aproximadamente 10 p/v.

50 El compuesto metálico mixto puede tener una densidad de partículas (cómo se mide de acuerdo con el método 20) superior a 1,6 g/ml, o superior a 1,9 g/ml. Además, la diferencia entre la densidad de la partícula del compuesto metálico mixto y el fluido de la composición (por lo general formado por el componente (ii) y el componente (iii)) es superior a 0,2 g/ml.

Irradiación

55 Como se analiza en el presente documento, la presente composición se irradia con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy. Preferentemente, la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 6 kGy, tal como en una cantidad de al menos 8 kGy, tal como en una cantidad de al menos 10 kGy. Preferentemente, la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad no superior a 20 kGy, tal como en una cantidad no superior a 15 kGy, tal como en una cantidad no superior a 12 kGy, tal como en una cantidad no superior a 10 kGy. La presente composición se puede irradiar con radiación ionizante en una cantidad de 1 a 15 kGy, tal como de 2 a 14 kGy, tal como de 4 a 12 kGy, tal como de 6 a 10 kGy. Preferentemente, la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de 4 a 20 kGy, tal como en una cantidad de 4 a 15 kGy, tal como en una cantidad de 4 a 12 kGy, tal como en una cantidad de 4 a 10 kGy. Preferentemente, la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de 6 a 20 kGy, tal como en una cantidad de 6 a 15 kGy, tal como en una cantidad de 6 a 12 kGy, tal como en una cantidad de 6 a 10 kGy.

Se puede usar cualquier fuente de y radiación ionizante adecuada para proporcionar el nivel deseado de irradiación. Se prevé que será preferente la irradiación de rayos gamma y x, con haz de electrones.

Componente (ii) - Goma de Xantano

5 La goma de xantano es un biopolisacárido aniónico natural constituido por diferentes monosacáridos, manosa, glucosa y ácidos glucurónicos. Sobre otros polímeros naturales habituales presenta la ventaja de que resiste la degradación con enzimas. Las suspensiones que usan gomas de xantano presentan la ventaja de que una vez que se supera el límite elástico, se fluidifican por cizalla, es decir, la viscosidad se reduce con el aumento de la entrada de cizalla. Por lo tanto, si se produce sedimentación, se puede aplicar entrada de cizalla (por ejemplo, agitando el recipiente de líquido) para reducir la viscosidad y de este modo ayudar a la redispersión de cualquier sólido sedimentado. Como se analiza en el presente documento, la presente composición debe contener goma de xantano. Un experto en la materia observará que la goma de xantano puede estar presente en cualquier cantidad adecuada suficiente para conseguir los objetivos de la invención.

15 En un aspecto, la goma de xantano está presente en una cantidad no superior a un 10 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 7 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 5 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 3 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 2 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 1,5 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 1 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,8 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,6 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,5 % en peso basándose en el peso de la composición.

20 En un aspecto, la goma de xantano está presente en una cantidad no inferior a un 0,01 % en peso, preferentemente en una cantidad no inferior a un 0,02 % en peso, preferentemente en una cantidad no inferior a un 0,03 % en peso, preferentemente en una cantidad no inferior a un 0,05 % en peso, preferentemente en una cantidad no inferior a un 0,08 % en peso, preferentemente en una cantidad no inferior a un 0,1 % en peso, preferentemente en una cantidad no inferior a un 0,2 % en peso, preferentemente en una cantidad no inferior a un 0,3 % en peso basándose en el peso de la composición.

25 En un aspecto, la goma de xantano está presente en una cantidad de un 0,01 a un 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,02 a un 7 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,03 a un 5 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,05 a un 3 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,08 a un 2 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,1 a un 1 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,8 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,6 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,5 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,3 a un 0,5 % en peso basándose en el peso de la composición.

Componente (iii)

30 Como se analiza en el presente documento, la presente composición debe contener al menos uno de (a) polivinil pirrolidona, (b) goma de algarrobo, y (c) metil celulosa. Un experto en la materia observará que por, al menos, se hace referencia a que uno de los componentes enumerados puede estar presente, dos de los componentes numerados puede estar presente o pueden estar presentes los tres componentes numerados. El uno, dos o tres componentes enumerados pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada suficiente para conseguir los objetivos de la invención.

35 En un aspecto, la presente composición contiene polivinil pirrolidona. En un aspecto, la presente composición contiene goma de algarrobo. En un aspecto, la presente composición contiene metil celulosa. En un aspecto, la presente composición contiene polivinil pirrolidona y goma de algarrobo. En un aspecto, la presente composición contiene polivinil pirrolidona y metil celulosa. En un aspecto, la presente composición contiene goma de algarrobo y metil celulosa. En un aspecto, la presente composición contiene polivinil pirrolidona, goma de algarrobo, y metil celulosa.

40 La goma de algarrobo es un polisacárido hidrófilo, de alto peso molecular. Es no iónico y por lo tanto es improbable que compita con el fosfato por la unión al compuesto metálico mixto.

45 En un aspecto, el componente (iii) está presente en una cantidad no superior a un 10 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 7 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 5 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 3 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 2 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 1,5 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 1 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,8 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,6 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,5 % en peso basándose en el peso de la composición. Se entenderá que cada una de las cantidades mencionadas anteriormente se refiere a la cantidad total combinada de (a) polivinil pirrolidona, (b) goma de algarrobo, y (c) metil celulosa.

cantidad de un 0,2 a un 0,5 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,3 a un 0,5 % en peso basándose en el peso de la composición.

5 En un aspecto, la goma de algarrobo está presente en una cantidad de un 0,01 a un 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,02 a un 7 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,03 a un 5 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,05 a un 3 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,08 a un 2 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,1 a un 1 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,8 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,6 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,5 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,3 a un 0,5 % en peso basándose en el peso de la composición.

10 En un aspecto, la metil celulosa está presente en una cantidad de un 0,01 a un 10 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,02 a un 7 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,03 a un 5 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,05 a un 3 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,08 a un 2 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,1 a un 1 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,8 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,6 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,2 a un 0,5 % en peso, preferentemente en una cantidad de un 0,3 a un 0,5 % en peso basándose en el peso de la composición.

20 Componente (iv) Edulcorantes

Opcionalmente, la palatabilidad de la formulación se puede mejorar mediante la adición de edulcorantes (solos o en combinación con sorbitol) y/o agentes saborizantes. Por ejemplo, se pueden usar edulcorantes tales como Acesulfamo K / Aspartamo, Xilitol, Taumatina (Talina) y Sacarina; y agentes saborizantes tales como Dulce de azúcar terciado con mantequilla, Caramelo, Vainilla, Menta suave y Fresa.

Composición

30 En el presente documento se definen las cantidades absolutas precedentes de goma de xantano y componente (iii), es decir, al menos uno de (a) polivinil pirrolidona (b) goma de algarrobo y (c) metil celulosa. La proporción de goma de xantano y componente (iii) puede ser cualquier proporción adecuada dentro de las cantidades absolutas que se describen en el presente documento. En un aspecto, la goma de xantano y el componente (iii) están presentes en una proporción de 2:1 a 1:2. Preferentemente, la goma de xantano y el componente (iii) están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1.

35 Cuando la composición comprende al menos polivinil pirrolidona, la composición comprende preferentemente (ii) goma de xantano y (iii) polivinil pirrolidona, en la que la goma de xantano y la polivinil pirrolidona están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1. En este aspecto, la composición se ha irradiado preferentemente con radiación ionizante en una cantidad de al menos 8 kGy.

40 Cuando la composición comprende al menos goma de algarrobo, la composición comprende preferentemente (ii) goma de xantano and (iii) goma de algarrobo, en la que la goma de xantano y la goma de algarrobo están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1. En este aspecto, la composición se ha irradiado preferentemente con radiación ionizante en una cantidad de al menos 6 kGy.

45 Cuando la composición comprende al menos metil celulosa, la composición comprende preferentemente (ii) goma de xantano y (iii) metil celulosa, en la que la goma de xantano y la metil celulosa están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1. En este aspecto, la composición se ha irradiado preferentemente con radiación ionizante en una cantidad de al menos 10 kGy.

50 Las siguientes composiciones son preferentes

Composiciones que contienen Polivinil Pirrolidona

goma de xantano	polivinil pirrolidona
basándose en el peso de la composición	
de un 0,01 a un 10 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o

ES 2 544 040 T3

goma de xantano	polivinil pirrolidona
basándose en el peso de la composición	
	de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,02 a un 7 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,03 a un 5 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,05 a un 3 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,08 a un 2 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

ES 2 544 040 T3

goma de xantano	polivinil pirrolidona
basándose en el peso de la composición	
de un 0,1 a un 1 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,8 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,6 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,5 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,3 a un 0,5 % en peso.	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o

ES 2 544 040 T3

goma de xantano	polivinil pirrolidona
basándose en el peso de la composición	
	de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

Composiciones que contienen goma de algarrobo

goma de xantano	goma de algarrobo
basándose en el peso de la composición	
de un 0,01 a un 10 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,02 a un 7 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,03 a un 5 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,05 a un 3 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

ES 2 544 040 T3

goma de xantano	goma de algarrobo
basándose en el peso de la composición	
de un 0,08 a un 2 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,1 a un 1 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,8 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,6 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,5 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

ES 2 544 040 T3

goma de xantano	goma de algarrobo
basándose en el peso de la composición	
de un 0,3 a un 0,5 % en peso.	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

Composiciones que contienen Metil Celulosa

goma de xantano	metil celulosa
basándose en el peso de la composición	
de un 0,01 a un 10 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,02 a un 7 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,03 a un 5 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,05 a un 3 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

ES 2 544 040 T3

goma de xantano	metil celulosa
basándose en el peso de la composición	
de un 0,08 a un 2 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,1 a un 1 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,8 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,6 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.
de un 0,2 a un 0,5 % en peso	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

goma de xantano	metil celulosa
basándose en el peso de la composición	
de un 0,3 a un 0,5 % en peso.	de un 0,01 a un 10 % en peso; o de un 0,02 a un 7 % en peso; o de un 0,03 a un 5 % en peso; o de un 0,05 a un 3 % en peso; o de un 0,08 a un 2 % en peso; o de un 0,1 a un 1 % en peso; o de un 0,2 a un 0,8 % en peso; o de un 0,2 a un 0,6 % en peso; o de un 0,2 a un 0,5 % en peso; o de un 0,3 a un 0,5 % en peso.

Una composición altamente preferente comprende

- 5 (i) un compuesto metálico mixto que contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
- (ii) goma de xantano en una cantidad de un 0,3 a un 0,5 % en peso basándose en la composición total
- 10 (iii) goma de algarrobo en una cantidad de un 0,3 a un 0,5 % en peso basándose en la composición total; en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy, tal como de 4 a 10 kGy, tal como al menos 6 kGy, o tal como de 6 a 10 kGy.

La presente composición puede contener uno o más componentes adicionales. En un aspecto preferente, la composición es una composición farmacéutica y además comprende (iv) uno o más adyuvantes, excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 En un aspecto preferente, la composición está básicamente libre de un agente humectante. Muchos fármacos insolubles requieren agentes humectantes, por ejemplo para dispersar el fármaco, o agentes antiespumantes, para prevenir la inclusión de burbujas de aire en la formulación. Los inventores han encontrado que cuando el compuesto metálico mixto se incorpora en la presente composición no requiere un agente humectante. Este efecto y la exclusión de un agente humectante son particularmente pronunciados cuando el compuesto metálico mixto tiene una proporción de magnesio y hierro entre 1,5 y 2,5 y contiene aniones carbonato. Por "básicamente libre de un agente humectante" se hace referencia a que la composición contiene agentes humectantes en una cantidad superior a un 10 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 1 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,5 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,3 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,22 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,1 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,05 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,02 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,01 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,005 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,001 % en peso, preferentemente en una cantidad no superior a un 0,0001 % en peso, preferentemente en una cantidad que no se puede medir basándose en el peso de la composición.

30 Otro aspecto de la invención es que la combinación de excipientes tiene el efecto de prevenir cualquier sensación de "arenosidad", debida al componente del compuesto metálico mixto, en la boca.

35 Opcionalmente, la palatabilidad de la formulación se puede mejorar mediante la adición de edulcorantes (solos o en combinación con sorbitol) y/o agentes saborizantes. Por ejemplo, se pueden usar edulcorantes tales como Acesulfamo K / Aspartamo, Xilitol, Taumatina (Talina) y Sacarina; y agentes saborizantes tales como Dulce de azúcar terciado con mantequilla, Caramelo, Vainilla, Menta suave y Fresa.

40 Envasado

Los inventores han encontrado en los sobrecitos son una forma conveniente de envase para formulaciones de dosis individual con la ventaja adicional de que los inventores han seleccionado materiales de envasado que pueden soportar la irradiación. Preferentemente, se seleccionan sobrecitos que son adecuados para un solo uso solamente para evitar la necesidad de uso prolongado de formulaciones de estabilidad microbiana; esto se debe aquí el uso de conservantes es prohibitivo en combinaciones con compuestos metálicos mixtos. Por lo tanto, los inventores han desarrollado formulaciones que tienen que satisfacer todos los requisitos mencionados anteriormente en el presente documento así como proporcionar compatibilidad para uso en sobrecitos (es decir, capacidad de vertido, homogeneidad etc.). Como alternativa, los materiales de partida se pueden irradiar, sin embargo, las fuentes de contaminación microbiana y bacteriana se deben eliminar de las etapas de preparación y envasado posteriores para asegurar la esterilidad. Por lo tanto, esta ruta es menos preferente.

5 Por lo general, las formulaciones se irradian dentro de los 5 días después de la preparación de la formulación, preferentemente dentro de 2 días, más preferentemente dentro de 1 día incluso más preferentemente inmediatamente después de la preparación de la formulación. Un experto en la materia observará que el contenido microbiano y fúngico inicial de los materiales de partida y la limpieza de la preparación de la formulación (es decir, antes de la irradiación) es tal como para minimizar la contaminación microbiana y fúngica.

10 Los polímeros para uso en envasado, tales como sobrecitos, que presentan tolerancia a la irradiación incluyen poliestireno, polietileno, poliésteres, polisulfona, policarbonatos, poliuretano, PVC, Silicona, Nailon, Polipropileno (calidades para irradiación) y Fluoroplásticos.

15 Cuando se usan láminas metálicas como materiales para construcción de sobrecitos, se debe tener cuidado cuando se seleccionan los materiales para evitar, por ejemplo la filtración o la reacción con los contenidos del sobrecito o se deberían revestir con un polímero adecuado para evitar la filtración.

15 Usos

20 Como se describe en el presente documento, en un aspecto, la presente invención proporciona la composición para uso en el tratamiento de hiperfosfatemia. Sin embargo, la composición no se limita a este uso en particular. La composición se puede usar de acuerdo con las enseñanzas del documento de patente WO2009/016349 como un antiácido.

25 Aspectos y Ventajas Preferentes Adicionales

30 Se ha identificado una serie de formulaciones, conteniendo cada una de las cuales compuesto metálico mixto, que proporcionan rendimiento de unión a fosfato en una forma de dosis líquida tanto inicialmente como en el almacenamiento, tienen la calidad microbiológica apropiada, son físicamente estables y tienen un aspecto adecuado. El rendimiento de unión al fosfato del compuesto metálico mixto no se inhibe con los excipientes y otros aditivos usados en las formulaciones.

35 La primera de estas es la formulación (véase E24 a continuación), que se basa en una combinación óptima de goma de xantano (0,35 % en p/v) y goma de algarrobo (0,35 % en p/v) que se conserva por irradiación a un nivel de dosis óptima (6 kGy). La formulación es preferente, tiene una buena combinación de estabilidad física y microbiológica y eficacia/ estabilidad de unión al fosfato y es adecuada para su uso en sobrecitos. Es particularmente adecuada para formulaciones de uso individual en las que no se requiere una estabilidad prolongada en el uso.

40 Se ha encontrado una segunda formulación (véase E22 a continuación) basada en una combinación de PVP (0,5 % en p/v) y goma de xantano (1,0 % en p/v) que se conserva por irradiación a un nivel de dosis (8 kGy). La formulación es preferente, tiene buena estabilidad física y microbiológica y eficacia/ estabilidad de unión al fosfato. Es particularmente adecuada para formulaciones de uso individual en las que no se requiere una estabilidad prolongada en el uso.

45 Se ha encontrado una tercera formulación (véase E10 a continuación) basada en una combinación de metil celulosa con goma de xantano que se conserva por irradiación a un nivel de dosis (10 kGy). Esta formulación tiene estabilidad en el almacenamiento (física, microbiológica y eficacia/ estabilidad de unión al fosfato). La formulación muestra una cierta reducción en el rendimiento de unión al fosfato que se produce durante el ensayo de estabilidad al almacenamiento acelerado. Es particularmente adecuada para formulaciones de uso individual en las que no se requiere una estabilidad prolongada en el uso.

50 Los inventores han encontrado que los sobrecitos son una forma conveniente de envase para formulaciones de una sola dosis con la ventaja adicional de que el material de envasado se puede seleccionar para que soporte la irradiación.

55 La presente invención se describirá ahora con detalles adicionales a modo de ejemplo solamente con referencia a las figuras adjuntas, en las que:

la Figura 1 muestra un gráfico; y
la Figure 2 muestra un gráfico.

60 La presente invención se describirá ahora con detalles adicionales en los siguientes ejemplos.

60 Reología

65 Las formulaciones con un límite elástico teóricamente tienen la capacidad de suspender sólidos dentro de la formulación de forma indefinida. Por lo tanto, era una necesidad determinar límite elástico mínimo.

El valor de rendimiento mínimo teórico (Pa) (calculado de acuerdo con el Método 2) para suspender el compuesto metálico mixto era 0,2 Pa. Se seleccionaron agentes espesantes a una concentración que proporcionaría un límite elástico superior al valor crítico mínimo para prevenir la sedimentación inducida por la gravedad. A continuación, la reología de sistemas acuosos se evaluó adicionalmente de acuerdo con el Método 3.

Dado que la formulación se debe poder manipular durante la preparación y vertido y/o presión desde un envase durante su uso, el valor de rendimiento no debe ser superior a 19 Pa. Por supuesto, si la formulación se va a presionar desde un sobrecito, por ejemplo, podrían ser aceptables valores más elevados del límite elástico pero se limitan preferentemente a inferiores a 30 Pa (para mantener la palatabilidad y/o la textura del paciente).

La formulación debe ser fácil de mezclar, verter o presionar y tragar, a la vez que el compuesto metálico mixto se mantiene en suspensión y estable después de su almacenamiento. En consecuencia, existe una necesidad de una formulación que tenga una viscosidad baja a una cizalla elevada y una viscosidad elevada a la una cizalla baja.

Por lo tanto, existe un intervalo óptimo de límite elástico y una viscosidad baja a cizalla elevada y de viscosidad elevada a cizalla baja. Un límite elástico óptimo de 0,5 a aproximadamente 19 Pa se identificó experimentalmente, usando un ensayo de sedimentación gravimétrica al establecer el valor mínimo del rendimiento, y una evaluación visual de la 'capacidad de vertido' que se encontró para determinar el límite elástico máximo.

Sin excipiente (control)

Se preparó una mezcla del compuesto metálico mixto micronizado en agua (5 % en p/v de compuesto metálico mixto), sin embargo el compuesto metálico mixto sedimentó rápidamente y el límite elástico era inferior a 0,5 Pa. Por lo tanto, no se satisfizo el criterio de una formulación físicamente estable.

Materiales Individuales

Alginato (comparativo)

Se prepararon mezclas de compuesto metálico mixto micronizado (5 % en p/v) con ácido algínico (sodio, de algas marrones, 3.500 cp para una solución al 2 %), (un 1 y un 2 % en p/v, respectivamente) y agua, el compuesto metálico mixto sedimentó rápidamente incluso en presencia de concentraciones relativamente elevadas de alginato. Las formulaciones no tenían un límite elástico mensurable y por lo tanto no se satisfizo el criterio de una formulación físicamente estable.

Carbopol 974 P NF (comparativo)

El Carbomer 974 P NF es un ácido poliacrílico que requiere la neutralización del grupo funcional ácido usando una base para producir grupos carboxilato con carga negativa. Esto hace que el polímero se desenrolle y por lo tanto espese los sistemas acuosos.

Se preparó una mezcla de compuesto metálico mixto micronizado (5 % en p/v) con Carbopol 974 P NF (0,2 % en p/v) y agua. El rendimiento de unión al fosfato de la formulación es aceptable, la combinación del compuesto metálico mixto con Carbopol hizo que el sistema se 'gelificara' y ya no se pudo verter.

Celulosa Microcristalina (comparativo)

Se preparó una mezcla de compuesto metálico mixto micronizado (5 % en p/v) con celulosa microcristalina 2 % en p/v) y agua, y de nuevo el compuesto metálico mixto sedimentó rápidamente. Por lo tanto, no se satisfizo el criterio de una formulación físicamente estable.

Metil celulosa (comparativo)

Se prepararon mezclas de compuesto metálico mixto micronizado (5 % en p/v) con metil celulosa (2 y 3 % en p/v, calidad 400 cP; y un 1 %, calidad 1500 cP, respectivamente) y agua, y de nuevo el compuesto metálico mixto sedimentó rápidamente. Por lo tanto, no se satisfizo el criterio de una formulación físicamente estable.

Sílice coloidal (comparativo)

Por lo general, las sílices coloidales, tales como Aerosil 200 (proveedor: Evonik) se usan a menudo para ayudar a la estructura de las suspensiones líquidas. Dado que el tamaño de partícula pequeño y otras características de la partícula, la sílice coloidal tiene la capacidad de formar redes tridimensionales en sistemas líquidos. La sílice coloidal se puede usar de forma eficaz para modificar la reología de las composiciones. Sin embargo, se encontró que la combinación de sílice coloidal y compuesto metálico mixto, a una concentración de un 0,5 y un 10 % en p/v, respectivamente, fracasaba en la producción de una formulación físicamente estable (sedimenta en 24 horas).

Goma de xantano (comparativo)

5 Se prepararon mezclas de compuesto metálico mixto (5 % en p/v) con diversas concentraciones de goma de xantano (entre un 0,2 y un 1 % en p/v, respectivamente) y agua. Aunque cada una de las formulaciones presentaba un aumento de la estabilidad (atribuible en parte a un límite elástico mensurable entre 1 y 10 Pa), se observaban flóculos visibles del compuesto metálico mixto. Esto se consideró que era inaceptable. La formación de flóculos por lo general no es coherente con una formulación que tiene una buena estabilidad física.

Sumario

10 En resumen, de los excipientes individuales sometidos a ensayo ninguno proporcionó el límite elástico adecuado para la suspensión del compuesto metálico mixto

Combinaciones de más de un material

15 En un intento para resolver el problema de los flóculos visibles y optimizar el límite elástico preferente, se combinaron diversos excipientes y se sometieron al ensayo en un intervalo de concentraciones. La composición de estas formulaciones se proporciona a continuación en las Tablas 1, 2 y 3, que siguen a continuación.

Goma de Xantano y Sílice (comparativo)

20 Se sometieron a ensayar tres concentraciones diferentes de sílice coloidal con tres concentraciones diferentes de goma de xantano produciendo una matriz de nueve formulaciones. Se midió la reología y la estabilidad física de las formulaciones, y se realizó una evaluación cualitativa del aspecto de la formulación. Se presentan datos para la formulación óptima E1.

25 Se encontró que no todas las combinaciones de sílice y goma de xantano producían formulaciones estables. De forma sorprendente, los inventores encontraron que solamente eran adecuadas aquellas en las que la sílice está presente en el intervalo aproximado de un 0,1 a un 0,5 % en p/v y goma de xantano de un 0,5 a un 1,0 % en p/v y la suma de esos agentes está entre aproximadamente un 0,5 y un 1,0 % en p/v (Formulación E1).

30 La inclusión de sílice coloidal no modificaba de forma significativa la reología preferente de la formulación, es decir, límite elástico el ventajoso y las propiedades de fluidificación por cizalla de la formulación se mantuvieron. Al contrario que en la técnica anterior, no había requisito para la inclusión de agentes de documentación o antiespumantes para la dispersión apropiada del compuesto metálico mixto.

35 Nuestros datos demuestran, que al contrario que en la técnica, la mayoría de las combinaciones de goma de xantano y sílice producen suspensiones inestables de agentes farmacéuticos que contienen productos insolubles. Los inventores descubrieron un intervalo adecuado pero estrecho que era estable antes de la irradiación (es decir, la formulación E1) sin embargo, después de la irradiación, se encontró que las formulaciones de sílice solamente proporcionaban formulaciones estériles cuando se irradiaban a niveles muy elevados (superiores a 10 kGy) y esto a su vez conducía a una disminución de la estabilidad física del líquido (sin desear quedar ligado por la teoría, se cree que esto se debe a cambios en los excipientes).

Tabla 1 – Sumario de la Composición de la Formulación E1, % en p/v	E1
Fermagate (compuesto metálico mixto)	10
Sílice Coloidal	0,5
Goma de Xantano	0,5
Sorbitol	6
Suma de agentes espesantes	1,0
Reología Límite elástico (Pa), Método 3	7
Estabilidad física % en volumen del sedimento, Método 6 % en volumen del sedimento, Método 7	0 37,5

Celulosa Microcristalina y Carboximetilcelulosa Sódica (comparativo) y Goma de Xantano y Goma de Algarrobo

45 Avicel RC 591 es un hidrocoloide que se puede dispersar en agua usado en la preparación de suspensiones y emulsiones farmacéuticas. Es una mezcla secada por pulverización de celulosa microcristalina y

ES 2 544 040 T3

carboximetilcelulosa sódica. Los datos con respecto a este producto se indican como la Formulación E2, que sigue a continuación.

- 5 Avicel CL 611 también es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, sin embargo, es más adecuada para su almacenamiento como una formulación seca a la que se añade líquido solamente en el momento de su uso.

Tabla 2 formulaciones basadas en Avicel.

Composición, % en p/v	E2	E3	E4	E5
Fermagate (compuesto metálico mixto)	10	10	10	10
Avicel RC 591	1,5	1,5	1,3	
Avicel CL 611			0,3	1,3
Goma de Xantano				0,3
LBG				0,02
Sorbitol		6		
Suma de agentes espesantes	1,5	1,5	1,6	1,62
Reología				
Límite elástico (Pa), Método 3	0,1	ND	5,5	4,5
Límite elástico (Pa), Método 15				
'Capacidad de vertido', Método 4				
Estabilidad física				
Ensayo gravimétrico, Método 5	(1)	ND	ND	ND
% en vol de sobrenadante, Método 18	65	ND	0	0
Aspecto				
Observación				Poco/ sin floc
ND = Sin Datos				
1. Se forma pequeña capa de agua madre de sobrenadante después del almacenamiento				

- 10 Se encontró que la formulación E2 que contiene Avicel RC 591 produce una formulación aceptable pero presentaba un grado de separación más elevado cuando se compara con E4 y E5. La formulación E3 no era físicamente estable y por lo tanto no se pudo evaluar. Esto puede haber sido una consecuencia de las limitaciones del método para la preparación de la formulación.
- 15 Las formulaciones E4 y E5 se desarrollaron con un intervalo optimizado de combinaciones de excipientes tales como para proporcionar una estabilidad física. De forma sorprendente, los inventores encontraron que la adición de una pequeña cantidad de Goma de Algarrobo (es decir, la formulación E5) proporcionaba una formulación que era adecuada para su almacenamiento como un líquido, al contrario de su uso habitual a.
- 20 Goma de Xantano y Metil Celulosa
- La Tabla 3 presenta las formulaciones E6 a E14 que todas se basan en combinaciones de metil celulosa y goma de xantano a diferentes concentraciones.
- 25 Se sometieron a ensayo tres concentraciones diferentes de metil celulosa con tres concentraciones diferentes de goma de xantano produciendo una matriz de nueve formulaciones. Se midió la reología y la estabilidad física de las formulaciones, y se realizó una evaluación cualitativa del aspecto de la formulación.

Tabla 3 - Sumario de Formulaciones, Formulaciones E6 a E14

Composición, % en p/v	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14
Fermagate (compuesto metálico mixto)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Metil celulosa									
Goma de xantano	0,1	0,5	1	0,1	0,5	1	0,1	0,5	1
Sorbitol	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5	1	1	1
	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Suma de agentes espesantes	0,2	0,6	1,1	0,6	1	1,5	1,1	1,5	2
Reología									
Límite elástico (Pa), Método 3	0,4	0,8	2,6	8	7	16,3	16,3	17	30
'Capacidad de vertido', Método 4									muy espesa
Estabilidad física									
Ensayo gravimétrico, Método 5	Nota 1								
% en Vol del sedimento, Método 6	34,4	12,5	12,5	0	0	< 6,3	0	0	< 6,3
% en volumen del sedimento, Método 7				31,3	< 6,3	< 6,3		< 6,3	
Aspecto									
Observación 1		fondo un 12,5 % más oscuro	Aireada			Aireada	cierta floculación	cierta floculación	floculación menor Aireada
Observación 2		fondo un 12,5 % más oscuro	fondo un 12,5 % más oscuro						
Nota 1 Separación total en 24 h									

A partir de la Tabla 3 y las Figuras 1 y 2 se puede observar que el intervalo óptimo de metil celulosa está entre un 0,5 y un 1,0 % en p/v. Esto produce una formulación físicamente estable, con ausencia de aireación y ausencia de floculación visible.

5 A partir de los datos, se observa que se produce una sedimentación excesiva (Método 5) en los valores del límite elástico hasta 2,6 Pa. Incluso a valores del límite elástico más elevados (8 Pa) aún se puede producir sedimentación (Método 6) si la suma del valor del agente espesante no se mantiene superior a un 0,6 % en p/v.

10 La capacidad de vertido es aceptable a valores del límite elástico de hasta 17 Pa, pero es escasa a valores de 30 Pa.

Además, se encontró que las cantidades en exceso (superiores a un 1 % en p/v) de metil celulosa impedían la unión Pi.

15 La inclusión de metil celulosa puede evitar la aparición de floculación pero esa floculación todavía se puede producir en formulaciones que contienen un 1 % en p/v de goma de xantano.

20 Se encontró que algunas combinaciones de metil celulosa y goma de xantano eran más preferentes. Los ensayos de sedimentación acelerada en las formulaciones (todas con un 6 % en p/v de sorbitol, un 10 % en p/v de compuesto metálico mixto de Fermagate) que contienen goma de xantano a un 0,1 % en p/v y metil celulosa a un 0,1, un 0,5 y un 1 % en p/v respectivamente producían un volumen de sedimento excesivo (definido como que es superior a un 10 % en v/v) en cada caso. Todas las formulaciones que combinan goma de xantano a un 1 % en p/v con metil celulosa a un 0,1, un 0,5 y un 1 % en p/v presentaban un cierto grado de floculación, y en algunos casos, era difícil verterlas (lo que corresponde con un límite elástico de aproximadamente 19 Pa). Los ensayos de sedimentación
25 acelerada en la formulación que contiene un 0,5 % en p/v de goma de xantano y un 0,1 % en p/v de metil celulosa producían un volumen de sedimento excesivo, mientras que la formulación que contiene un 0,5 % en p/v de goma de xantano y un 1 % en p/v de metil celulosa se aireaba excesivamente durante la preparación. Además, la última formulación tenía el mismo volumen de sedimento que el de la formulación óptima de un 0,5 % en p/v de goma de xantano/ un 0,5 % en p/v de metil celulosa, con la desventaja de un contenido global de agente de suspensión más
30 elevado.

Los datos (de la Tabla 3) demuestran las ventajas de la metil celulosa sobre el uso de sílice como un agente espesante o agente de "estructuración de líquido" que previene la floculación. Al contrario que con el uso de sílice, los inventores encontraron que la metil celulosa no se veía afectada por la irradiación.
35

Al contrario que las enseñanzas de la técnica anterior (Adams *et al.*, 1972) los inventores no observaron pérdida de la estructura de gel en la metil celulosa después de la irradiación de líquidos que contienen compuestos metálicos mixtos y Goma de xantano en las formulaciones preferentes que se analizan a continuación en el presente documento.
40

Además, la unión al fosfato (Pi) no se veía afectada inicialmente por la presencia de metilcelulosa. Después del almacenamiento, se produjo una cierta inhibición de la unión al Pi en presencia de metil celulosa pero los inventores encontraron que esto se podía controlar mediante el mantenimiento de niveles más bajos adecuados de metil celulosa (tales como de un 0,5 a un 1 % en p/v). La selección de niveles menores de metil celulosa también
45 mantenía el límite elástico requerido (2,6-19 Pa) y no aumentaba el potencial de floculación o sedimentación. La viscosidad de la formulación era tal como para permitir la mezcla, vertido o presión del sobrecito y permitir tragarla sin sensación de arenosidad en la boca. Existe especialmente una necesidad de una formulación que tenga una viscosidad baja con una cizalla elevada y una viscosidad elevada con una cizalla baja y que no tenga pérdida de estructura de gel después de la irradiación.
50

En consecuencia, el uso de metilcelulosa proporciona ventajas, tales como proporcionar una formulación físicamente estable, para líquidos que contienen compuestos metálicos mixtos y Goma de xantano.

En aspectos preferentes, se mantienen las siguientes condiciones:

- 55
- la suma de los agentes espesantes se mantiene superior a un 0,6 % en p/v
 - la concentración de metil celulosa se limita a inferior a un 1 % en p/v y más preferentemente de un 0,5 a un 1 % en p/v.
 - la concentración de goma de xantano se limita a inferior a un 1 % en p/v
 - 60 - el límite elástico se debería limitar entre 2,6 Pa y 30 Pa. Además, si la suma de agentes espesantes es inferior a un 0,6 % en p/v, el límite elástico mínimo para evitar la sedimentación es 8 Pa.

Se encontró que la inclusión de metil celulosa en una formulación que contiene goma de xantano en ciertas proporciones preferentes de xantano a metil celulosa también evitaba la formación de flóculos visibles de compuesto metálico mixto.
65

ES 2 544 040 T3

Por lo tanto, la formulación E10 es preferente (concentración elevada de compuesto metálico mixto, límite elástico en un intervalo óptimo, propiedades de fluidificación por cizalla que permiten la redispersión de componente sedimentado, ausencia de flóculos visibles, físicamente estable en ensayo de centrifugación acelerada). De nuevo, se mantuvo la reología ventajosa de la formulación y no hubo requisito para la inclusión de agentes humectantes o agentes antiespumantes para la dispersión apropiada del compuesto metálico mixto.

Goma de Xantano y Polivinil Pirrolidona (PVP)

La Tabla 4 presenta las formulaciones E15 a E23 que todas se basan en combinaciones de PVP (polivinil pirrolidona) y goma de xantano a diferentes concentraciones.

Tabla 4 - Sumario de Formulaciones, Formulaciones E15 a E23

Composición, % en p/v	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21	E22	E23
Fermagate (compuesto metálico mixto)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
PVP	0,1	0,5	1	0,1	0,5	1	0,1	0,5	1
Goma de xantano	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5	1	1	1
sorbitol	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Suma de agentes espesantes	0,2	0,6	1,1	0,6	1	1,5	1,1	1,5	2
Reología									
Límite elástico (Pa), Método 3	0,4	0,4	0,45	6,4	6,25	9	16	15	18,8
'Capacidad de vertido', Método 4									
Estabilidad física									
Ensayo gravimétrico, Método 5									
% en volumen del sedimento, Método 6	18,8	18,8	18,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
% en volumen del sedimento, Método 7	18,8	25,0	25,0	12,5	12,5	12,5	12,5	1,3	12,5
% en volumen del sobrenadante, Método 6									
% en volumen del sobrenadante, Método 7									
Aspecto									
Observación									Floc
Nota (1). Se forma una pequeña capa de agua madre de sobrenadante después del almacenamiento									

Formulaciones E15 a E23 (Tabla 4)

De forma sorprendente, se encontró que la combinación de PVP cuando se prepara en combinación con Goma de xantano evitaba la formación de flóculos visibles de compuesto metálico mixto. Por ejemplo, la estabilidad física después del almacenamiento (Métodos 6 y 7 del ensayo de sedimentación acelerada) aumentaba mediante el mantenimiento de niveles de dosis de Goma de xantano y PVP a niveles de dosis de un 0,5 a un 1 % en p/v. Los ensayos de sedimentación acelerada en las formulaciones (todas con un 6 % en p/v de sorbitol, un 10 % en p/v de compuesto metálico mixto) que contienen goma de xantano a un 0,1 % en p/v y PVP a un 0,1, un 0,5 y un 1 % en p/v, respectivamente y con goma de xantano a un 0,5 % y PVP a un 0,1, un 0,5 y un 1 % en p/v, respectivamente producían un volumen de sedimento en todos los casos. De las formulaciones restantes, la formulación que combina goma de xantano a un 1 % en p/v con PVP a un 1 % en p/v era similar a la de un gel, y la formulación E21 presenta un cierto grado de sedimentación. En resumen, la Tabla 3 demuestra que la mayoría de las formulaciones tales se obtienen cuando la Goma de xantano y PVP se encuentran en un nivel de 0,5 a 1. La formulación más estable (E22) se obtiene niveles de Goma de xantano y PVP respectivamente a un 1 y un 0,5 % en p/v y el límite elástico es de 10 a 20 Pa, más preferentemente 15 Pa. Por lo tanto, la formulación E22 es preferente ya que proporciona una concentración elevada compuesto metálico mixto de un 10 % en p/v, un límite elástico en un intervalo preferente de 10 a 20 Pa, propiedades de fluidificación por cizalla que permiten la redispersión del componente sedimentado, ausencia de flóculos visibles, físicamente estable en los métodos 6 y 7 del ensayo de centrifugación acelerada. De nuevo, se mantuvo la reología ventajosa de la formulación y no hubo requisito para la inclusión de agentes humectantes o agentes antiespumantes para una dispersión apropiada del compuesto metálico mixto.

Goma de Xantano y Goma de Algarrobo

La Tabla 5 presenta las formulaciones E5 a E30 en las que la PVP se ha reemplazado por Goma de Algarrobo (LBG) que todas se basan en combinaciones de Goma de Algarrobo y goma de xantano a diferentes concentraciones. La formulación E5 contiene adicionalmente Avicel CL 611.

ES 2 544 040 T3

Tabla 5 - Sumario de las Formulaciones E5 a E30

Composición, % en p/v	E5	E24	E25	E26	E27	E28	E29	E30
Fermagate (compuesto metálico mixto) Avicel CL 611	10 1,3	10	10	10	10	10	10	10
LBG Goma de xantano sorbitol	0,02 0,3	0,35 0,35 6	0,1 0,1 6	0,5 0,1 6	1 0,1 6	0,1 0,5 6	0,5 0,5 6	0,1 1 6
Suma de agentes espesantes, % en p/v	1,62	0,7	0,2	0,6	1,1	0,6	1	1,1
Reología Límite elástico (Pa), Método 3 'Capacidad de vertido', Método 4 Límite Elástico (Pa), Método 15	 4,5	 7	0 Muy fluido	5,5 Espeso pero fluye bien	2,5 Más espeso que 0,5/0,1 (LBG/X G), fluye bien	ND Gelatina espesa	ND Gelatina espesa	ND Gelatina espesa
Estabilidad física Ensayo gravimétrico, Método 5 % en volumen del sedimento, Método 6 % en volumen del sedimento, Método 7 % en vol del sobrenadante, Método 6 % en vol del sobrenadante, Método 7 % en vol del sobrenadante, Método 18	 0	 0	Se separa rápidamente 60,0 24,0 0 68 ND	ND 0 20 0 0 ND	ND 0 0 0 ND	ND ND ND ND ND	ND ND ND ND ND	ND ND ND ND ND
Aspecto Observación 1	Poco/ sin floc	Poco / sin floc	Flocula	Poco/ sin floc	Poco/ sin floc	Poco/ sin floc	Poco/ sin floc	Poco/ sin floc

5 A partir de los datos, se observa que se produce sedimentación excesiva (Método 7) a valores del límite elástico inferiores a 2,5 Pa (datos del método 3).

La capacidad de vertido es aceptable a valores del límite elástico de hasta 5,5 (método 3), pero es escasa a valores de 19 Pa y superiores.

10 La inclusión de PVP puede evitar la aparición de floculación pero esa floculación todavía se puede producir cuando la suma de concentraciones de agente espesante es hasta un 0,2 % en p/v.

Por lo tanto, existe una formulación óptima:

- 15
- la suma de los agentes espesantes se mantiene superior a un 0,2 % en p/v.
 - el límite elástico se limita superior a la 5,5 Pa y hasta 19 Pa.

De forma sorprendente, se encontró que la combinación de Goma de Algarrobo y goma de xantano como formulaciones E26 a E30 producía suspensiones sin flóculos visibles de compuesto metálico mixto. La formulación E25 en la que tanto la goma de xantano como la Goma de Algarrobo eran de un 0,1 % en p/v floclaba. Las formulaciones E28, E29 y E30 tenían el aspecto de una gelatina expresa mientras que las formulaciones E26 y E27 también tenían el aspecto de la gelatina espesa pero presentaban una buena capacidad de vertido. Por lo tanto, se encontró que la forma física de las E26 y E27 era preferente cuando la goma de xantano se formulaba solamente un 0,1 % en p/v. Los resultados del ensayo de sedimentación eran buenos para cada una de las formulaciones. Basándose en los resultados para las formulaciones E26 y E27, por último se seleccionó una formulación que consistía en un 0,35 % en p/v de goma de xantano y un 0,35 % en p/v de goma de algarrobo para llevarla a cabo, y esto se indica con la formulación E24. Esta compartía la forma física ventajosa y la ausencia de flóculos de las composiciones E26 y E27.

Estudio de irradiación

Se irradió una serie de formulaciones preferentes (los parámetros de investigación incluían propiedades físicas, unión al fosfato y estabilidad microbiológica). Las formulaciones se enumeran en la Tabla 6, que sigue a continuación.

Tabla 6 – Estabilidad física de Formulaciones de compuestos metálicos mixtos

Formulación/ Composición (% p/v)	E1	E10	E22	E3	E5	E24
Fermagate (compuesto metálico mixto)	10	10	10	10	10	10
Sílice Coloidal	0,5					
Goma de xantano	0,5	0,5	1,0		0,3	0,35
Metil Celulosa		0,5				
Kollidon CL M (PVP)			0,5			
Avicel RC 591				1,5		
Avicel CL 611					1,3	
Goma de Algarrobo					0,02	0,35
Solución al 70 % de Sorbitol	6	6	6	6	6	6
Agua	CS	CS	CS	CS	CS	CS
Ausencia de flóculos	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Reología						
Límite elástico (Método 3, Pa)	7	7	9	ND	ND	ND
Límite elástico (Método 15, Pa)					4,5	7
Estabilidad física						
% en volumen del sedimento (ensayo acelerado, Método 6)	0	0	0	ND	ND	ND
% en volumen del sedimento (ensayo acelerado, Método 7)	37,5	< 6,3	12,5	ND	ND	ND

En resumen, los inventores desarrollaron formulaciones de combinaciones adecuadas de componente (i) el compuesto metálico mixto, componente (ii) goma de xantano (de un 0,1 a un 1,0 % en p/v), componente (iii) seleccionado entre una de (o combinaciones) de sílice coloidal (Aerosil 200), metil celulosa, mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica(Avicel de calidades RC 591 y CL 611), PVP (Kollidon CL M) y Goma de Algarrobo (de un 0,1 a un 1 % en p/v) y componente (iv) agente edulcorante seleccionado , sorbitol (6 %, intervalo preferente de un 3 a un 12 %).

La función principal del componente (i) el compuesto metálico mixto es que proporciona capacidad de unión al fosfato así como funcionamiento como un agente humectante.

La función del componente (ii) la goma de xantano es su capacidad para producir un gran aumento de la viscosidad del líquido y transmitir un límite elástico después de la formulación. La viscosidad de las soluciones de goma de xantano disminuye de forma significativa con tasas de cizalla más elevadas. Esto proporciona una formulación adecuada para su llenado en sobrecitos, en que la goma de xantano es lo suficientemente extensa en reposo dentro del sobrecito como para mantener la homogeneidad. Sin embargo, las fuerzas de cizalla generadas por ejemplo por el llenado, manipulación y presión, aligera la formulación, de modo que la formulación se puede dosificar fácilmente en el sobrecito y se puede distribuir fácilmente a partir del mismo.

La función del componente (iii) es evitar la floculación y la sedimentación. Para prevenir la floculación y la sedimentación después de la irradiación los inventores encontraron que son preferentes polivinil pirrolidona, goma de algarrobo y metil celulosa.

5 El componente (iv) se seleccionó como un sustituto de azúcar como edulcorantes de bajo valor calorífico y es preferente para sujetos que pueden consumir la composición durante un periodo de tiempo prolongado.

10 Se ha encontrado que las combinaciones de excipientes y compuesto metálico mixto mencionadas anteriormente a intervalos de concentración preferentes satisfacen el requisito de no impedir de forma significativa la unión al fosfato, proporcionar formulaciones estables después del almacenamiento (reología, unión al fosfato y esterilidad estables), prevenir cualquier sensación de 'arenosidad' debida al componente del compuesto metálico mixto en la boca y ser compatibles con el tratamiento de esterilización por irradiación y proporcionar una reología apropiada para permitir su uso en sobrecitos.

15 Conservación mediante Esterilización por Irradiación

Se realizó un estudio para identificar el nivel óptimo de dosis de irradiación gamma para las formulaciones que se describen en la Tabla 7.

20 A continuación, se sometieron a ensayo las propiedades físicas y químicas de cada formulación en los siguientes puntos temporales:

- 1) Análisis inicial después de la preparación de cada lote.
- 2) Irradiación posterior: Todas las formulaciones se irradiaron a una dosis media de 10 kGy.
- 25 3) Estabilidad de Almacenamiento: Todas las formulaciones sometieron a tensión a 60 °C durante una semana después de ser irradiadas. Esto se hizo para ayudar a identificar cualquier degradación probable que se puede observar en el estudio de estabilidad a largo plazo en condiciones menos onerosas.

30 Para encontrar los requisitos conflictivos de esta equidad microbiológica, estabilidad física y estabilidad de unión al fosfato, se debería definir un nivel óptimo de dosis de irradiación. Por lo tanto, las Formulaciones se irradiaron a tres niveles de intensidad de radiación, 6, 8, y 10 kGy. Los datos de caracterización para los 18 sistemas se resumen a continuación en las Tablas 8 y 9:

35 Las sustancias excipientes y de compuesto metálico mixto se tomaron de un solo lote de material.

Tabla 7 – Resultados para el Estudio de Irradiación - Resultados de Propiedades Físicas

Formulación	Método	E1	E10	E22	E3	E4	E5	E24
Componente (iii)	-		0,5 % en p/v de Metil celulosa	0,5 % en p/v de PVP	0,5 % en p/v de Avicel	1,3 % en p/v de Avicel RC59 1	1,3 % en p/v de Avicel CL61 1	0,35 % en p/v de Goma de Algarrobo
Reología								
Límite Elástico, Pa	15							
Irradiación, 0 kGy		6	7	17,5	0,1	5,5	4,5	7
6 kGy		ND	0	10,5	0,2	3,5	4	7
8 kGy	16	ND	0	8	0,2	1,4	3	6
10 kGy		4	0	7	0,15	1,75	1,25	5
Ángulo Delta de Fase, °								
Irradiación, 0 kGy		31,3	21,6	16,2	34,8	26,2	22,2	14,0
6 kGy		ND	30,0	37,3	43,1	43,9	37,4	12,1
8 kGy		ND	28,2	47,3	32,0	38,1	35,5	12,2
10 kGy		48,75	30,8	50,6	18,3	39,7	32,0	14,8
Estabilidad de almacenamiento, 6 kGy		ND	34,4	45,2	24,3	30,9	26,4	10,6
8 kGy		ND	56,0	56,7	23,7	34,9	22,1	14,8
10 kGy		80,64	56,5	65,1	38,9	56,1	26,4	22,4
Viscosidad Compleja, Pa.s	17							
Irradiación, 0 kGy		0,95	2,6	5,6	0,1	1,8	1,8	3,6
6 kGy		ND	2,2	2,0	0,1	0,6	0,9	4,1
8 kGy		ND	1,0	1,2	0,2	0,4	0,6	3,7
10 kGy		0,49	1,0	1,0	0,3	0,5	0,6	2,5
Estabilidad de almacenamiento, 6 kGy		ND	2,2	1,5	0,3	1,0	2,0	5,0

ES 2 544 040 T3

Formulación	Método	E1	E10	E22	E3	E4	E5	E24
Componente (iii)	-		0,5 % en p/v de Metil celulosa	0,5 % en p/v de PVP	0,5 % en p/v de Avicel	1,3 % en p/v de Avicel RC59 1	1,3 % en p/v de Avicel CL61 1	0,35 % en p/v de Goma de Algarrobo
8 kGy 10 kGy		ND 0,09	0,2 0,2	0,9 0,5	0,3 0,3	0,7 0,3	1,1 3,3	2,0 1,0
Estabilidad Física (% en vol del sobrenadante)	18							
Irradiación, 0 kGy		2	0*	0,5	65	0	0	0
6 kGy		ND	0*	0	65	10	4,9	0
8 kGy		ND	0*	0	65,9	41,5	12,2	0
10 kGy		2	10,8	4,9	67,5	40	15	0
Estabilidad de almacenamiento, 6 kGy		ND	5	0	65	37,5	27,5	0
8 kGy		ND	7,5	5	66,7	47,6	42,5	0
10 kGy		16	4,9	4,9	70,7	57,5	50	0
Formulación	Método	E1	E10	E22	E3	E4	E5	E24
Componente (iii)	-		0,5 % en p/v de Metil celulosa	0,5 % en p/v de PVP	0,5 % en p/v de Avicel	1,3 % en p/v de Avicel RC59 1	1,3 % en p/v de Avicel CL61 1	0,35 % en p/v de Goma de Algarrobo
Anchura media de la línea de difracción, °2 theta	14							
Irradiación, 0 kGy		0,93	1,02 0,83		0,76 0,81			
10 kGy		0,83	0,81		0,8			
Estabilidad de almacenamiento, 10 kGy		0,80						
pH	11							
Irradiación, 0 kGy		8,6						
10 kGy		8,2	9,2		9,2			
Estabilidad de almacenamiento, 10 kGy		8,2	9		9,1			
0 kGy muestra después de 7 semanas, de almacenamiento		7,9	9		9,1			
			ND		ND			
Microbiología, cfu/ ml								
Irradiación, 0 kGy		680 000	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6 kGy	12	ND	0	20	0	0	5175	0
8 kGy		ND	80	0	0	0	680	0
10 kGy		> 680 000	0	0	0	0	0	0
Unión-P, mmol/g de API								
Irradiación 0 kGy		0,56	0,64	0,66	0,75	0,65	0,64	0,66
6 kGy	13	ND	0,67	0,67	0,66	0,65	0,64	0,66
8 kGy		ND	0,65	0,67	0,67	0,65	0,64	0,66
10 kGy		0,61	0,64	0,66	0,65	0,64	0,64	0,66
Unión-P (estabilidad de almacenamiento), mmol/g de API								
Estabilidad de almacenamiento ensayo a 40 °C/75 % de HR, 1 mes		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Estabilidad de almacenamiento 6 kGy		ND	0,61	0,64	0,6	0,6	0,6	0,6

ES 2 544 040 T3

Formulación	Método	E1	E10	E22	E3	E4	E5	E24
Componente (iii)	-		0,5 % en p/v de Metil celulosa	0,5 % en p/v de PVP	0,5 % en p/v de Avicel	1,3 % en p/v de Avicel RC59 1	1,3 % en p/v de Avicel CL61 1	0,35 % en p/v de Goma de Algarrobo
8 kGy 10 kGy		ND 0,56	0,52 0,48	0,63 0,56	0,61 0,66	0,58 0,59	0,59 0,58	0,62 0,61
ND Sin datos								

Conclusión

Estabilidad Física

5 Una ausencia de floculación se consigue mejor mediante el uso de dos excipientes en combinación, tal como se ha descrito anteriormente.

10 En el ensayo de separación en centrífuga (indicador para determinar el potencial de sedimentación) de la formulación E1, se produjo una separación inferior a un 2 % en las muestras sometidas a ensayo inmediatamente después de la preparación y después de la irradiación; y un aumento de un 16 % después del ensayo de estabilidad de almacenamiento.

15 Para la formulación E10, se produjo una separación inferior a un 2 % en las muestras sometidas a ensayo inmediatamente después de la preparación y después de la irradiación; y un aumento solamente de un 9 % después del ensayo de estabilidad de almacenamiento.

20 Para la formulación E3 en todas las etapas. El porcentaje para la capa sólida fluctúa debido a que la formulación no es homogénea al comienzo. En el ensayo de separación gravimétrica, después de 30 minutos, se observó una capa de separación transparente para las muestras de ensayo inicial, después de la irradiación y después del ensayo de estabilidad de almacenamiento.

25 El valor preferente para el sobrenadante (% de base) es cero, esto indica que no hay separación en el ensayo de separación acelerada. Las muestras E22 y E24 funcionan mejor de acuerdo con este ensayo.

Tamaño de Partícula

30 Los inventores han encontrado que existe un tamaño de partícula óptimo de 1 a 30 micrómetros para el compuesto metálico mixto. Si el tamaño de partícula es demasiado grande, el límite elástico necesario para suspender la partícula será demasiado elevado y posteriormente las características de manipulación de la formulación no serán óptimas. Por ejemplo, puede llegar a ser demasiado difícil verter la formulación desde una botella, o presionarla desde un sobrecito. Además, a un tamaño de partícula superior a aproximadamente 200 micrómetros, se reduce la unión P. Además, por encima de un tamaño de partícula que aproximadamente 30 micrómetros, se puede encontrar una sensación 'arenosa' en la boca. El tamaño de partícula óptimo de los excipientes (es decir, los componentes ii y iii) se selecciona tal como para que fueran muy similares (es decir, inferior a 30 micrómetros) al del compuesto metálico mixto para mantener la homogeneidad de la suspensión.

Viscosidad

40 El módulo de viscosidad o de pérdida es una medida del comportamiento similar a un líquido de la formulación. El ángulo de fase, δ , se calcula a partir del módulo Elástico y Viscoso y es una medida de la resistencia del gel, en el que

$$\text{Tan } \delta = G'' / G'$$

45 Si $\delta < 45^\circ$ entonces el material es un gel y cuanto menor es el ángulo de fase, más resistente es el gel. El Módulo elástico es una medida del comportamiento de similar al de un sólido de la formulación.

50 El Módulo elástico y el Módulo de viscosidad fueron los más elevados para las muestras E1 iniciales sometidas a ensayo después de la preparación; sin embargo, disminuyeron después de la irradiación, y a continuación disminuyeron adicionalmente después del ensayo de estabilidad de almacenamiento. El ángulo de fase aumentó desde un valor inicial de $31,3^\circ$ a $48,75^\circ$ después de la irradiación y $80,64^\circ$ después del ensayo de estabilidad de almacenamiento. Esto sugiere que la formulación se hizo más líquida en su comportamiento principalmente porque

el almacenamiento y la irradiación no contribuían de forma significativa. El límite elástico disminuyó de aproximadamente 6 a aproximadamente 4 Pa después de la irradiación pero, de forma sorprendente, esto no condujo a un aumento de la floculación (sedimentación).

5 El Módulo elástico y el Módulo de viscosidad eran los más elevados para las muestras E10 iniciales sometidas a ensayo después de la preparación; sin embargo, disminuyeron después de la irradiación, y a continuación disminuyeron adicionalmente después del ensayo de estabilidad de almacenamiento. El ángulo de fase aumentó desde un valor inicial de 16,57° a 44,30° después de la irradiación y 49,24° después del ensayo de estabilidad de almacenamiento. Esto sugiere que la formulación se hizo más líquida en su comportamiento principalmente porque
10 el almacenamiento y la irradiación no contribuían de forma significativa. El límite elástico disminuyó de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 6 Pa después de la irradiación pero, de forma sorprendente, esto no condujo a un aumento de la floculación.

15 No se realizó reología en la formulación E3 porque formaba una suspensión inestable. Dado que la formulación se sedimenta rápidamente, la heterogeneidad de la muestra es un problema, que proporciona resultados altamente variables.

Irradiación

20 A partir de los datos de separación (Tabla 7) se observa que la respuesta a la irradiación y el almacenamiento difiere entre formulaciones. Todas las formulaciones E10, E22 y E24 muestran estabilidad física, como se demuestra con los valores del ensayo de sobrenadante, valor del límite elástico y la ausencia de floculación mientras que las formulaciones comparativas E3 y E4 no la presentan.

25 E2 y E4 comprenden Avicel y los datos muestran que estas formulaciones no son estables. E10 comprende metil celulosa y goma de xantano mientras que E2 y E4 consisten en Avicel (que a su vez es una mezcla de metil celulosa y carboximetilo) no son estables durante la irradiación.

30 El intervalo de límite elástico preferente correspondiente como se define en el Método 3 es de aproximadamente 7 a 17,5 Pa para las muestras de irradiación previa y de aproximadamente 5 a 10,5 Pa para las muestras después de la irradiación (dependiendo de la dosis exacta de irradiación aplicada). Para las muestras irradiadas previamente, el intervalo preferente para el ángulo de fase, Delta, es de aproximadamente 14 a 16°. De nuevo, para las muestras irradiadas previamente, en el intervalo de viscosidad compleja preferente es de aproximadamente 3 a 6 Pa s.

Unión al Fosfato

A partir de la Tabla 7 se puede observar que a través de las muestras, la irradiación no influye en la unión al fosfato. En el ensayo de estabilidad de almacenamiento acelerada para los materiales de los ejemplos E4 a E24 existe una ligera disminución en la unión al fosfato, sin embargo esto es totalmente coherente con el declive observado en el
40 almacenamiento del compuesto metálico mixto en la proporción 2:1, preparado de acuerdo con el método del documento de patente WO 1999/015189. Para las muestras E10 y E22, el cambio es pequeño a 6 kGy pero es más pronunciado a 8 kGy, por lo tanto es importante seleccionar la irradiación más baja que mantenga la estabilidad microbiológica y física preferente. La unión al fosfato de las formulaciones E1 y E10 no se vio reducida de forma significativa por el efecto de la irradiación.

45 La muestra inicial E3 presentaba una unión al fosfato ligeramente elevada, esto se puede deber a la heterogeneidad de la muestra (muestra de sedimentación rápida). La muestra del ensayo de estabilidad de almacenamiento irradiada e irradiada y acelerada presentaba un rendimiento más habitual para la unión al fosfato.

50 Estructura de hidrotalcita del compuesto metálico mixto (análisis de XRD)

La Anchura Media de la Línea de Difracción de E1 y E10 no se vio influida de forma significativa por la irradiación y después del tratamiento de ensayo de estabilidad de almacenamiento.

55 Las XRD no mostraron ninguna aparición de nuevas fases cristalinas adicionales (tales como espinelas) que se originan a partir de una descomposición o cambio de la estructura de la hidrotalcita cuando se irradia a la dosificación de radiación preferente.

Esterilidad (Microbiología)

60 A partir de los datos microbiológicos (Tabla 7) se observa que es necesaria una cantidad variable de irradiación para asegurar la esterilidad. Por ejemplo, para la formulación E22, la dosis óptima de irradiación es 8 kGy, mientras que para la formulación E24, la dosis de irradiación óptima es de 6 kGy.

65 Para la formulación E1, los resultados microbiológicos mostraban que la formulación no era estéril después de la irradiación, la única manera de hacer que la formulación fuera estéril sería aumentar la dosificación de irradiación

5 hasta superior al 10 kGy. Es muy probable que esto disminuya adicionalmente las propiedades físicas de la formulación y empeore el problema de separación. Por lo tanto, no se considera la irradiación como un método adecuado para conservar esta formulación. El recuento total de microorganismos para las muestras sometidas a ensayo después de la preparación fue 680.000 cfu/1 ml de muestra y se mostró que se extendía después de la irradiación. Todos los organismos se identificaron visualmente como *Bacillus* spp (Tipos predominantes: bacilos Gram negativos). Esto indica que la irradiación de la formulación no era satisfactoria en presencia de la sílice.

10 Para la formulación E10, el recuento total de microorganismos para las muestras sometidas a después de la preparación fue 450.000 cfu/1 ml de muestra. Se mostró que las muestras después de la irradiación eran estériles, es decir, el recuento de organismos era cero. Todos los organismos se identificaron visualmente como *Bacillus* spp (Tipos predominantes: *bacilos* Gram negativos). Los resultados microbiológicos para la formulación E10 mostraban que la formulación era estéril después de la irradiación.

15 No se realizó recuento total de microorganismos en las muestras E3 tomadas después de la preparación; sin embargo, se mostró que la muestra era estéril después de la irradiación.

Envasado

20 Las formas adecuadas de envasado pueden incluir sobrecitos, botellas y alimentos.

25 Por lo tanto, se ha identificado una combinación óptima de compuesto metálico mixto, excipientes y dosis de irradiación para producir formulación estéril, eficaz con características aceptables de formulación (palatabilidad, arenosidad) y envasado (sobrecitos y botellas) a la vez que mantiene una buena unión la P (tanto inicialmente como en el almacenamiento), estabilidad física y recuento microbiológico.

Sumario

30 Los resultados mostraban claramente una disminución de las propiedades físicas de las formulaciones E1 y E10 tanto después de la irradiación como después del ensayo de estabilidad de almacenamiento. Sin embargo, E10 era estéril mientras que se encontró que E1 no lo era.

35 De forma sorprendente, los inventores encontraron que para mejorar la estabilidad de E10 sería factible usar una dosis de irradiación más baja. Una dosis más baja todavía puede conservar la formulación pero la irradiación tendría un efecto reducido en las propiedades físicas de la formulación.

La Formulación E3 no era físicamente estable, incluso antes de la irradiación, y por lo tanto no se pudo evaluar. Esto puede haber sido una consecuencia de las limitaciones de la preparación del método de formulación.

40 La Tabla 7 demuestra que las formulaciones preferentes que se pueden esterilizar son las que comprenden combinaciones de goma de xantano con uno de PVP, LBG, metil celulosa seleccionados preferentemente entre un intervalo de dosis preferente. Aunque se encontró que las combinaciones de goma de xantano y sílice coloidal o Avicel prevenían la floculación y la sedimentación, después de la irradiación, se observó descomposición.

45 Estudio de Irradiación de 4 kGy

La composición de las formulaciones sometidas al ensayo se proporciona a continuación.

Material Sin Procesar	Formulación		
	31 % en p/v	32 % en p/v	33 % en p/v
Fermagate (Compuesto Metálico Mixto)	10	10	10
Solución al 70 % de Sorbitol	6	6	6
Goma de xantano	0,5	0,35	1,0
Metil celulosa	0,5	-	-
Goma de algarrobo	-	0,35	-
PVP (Kollidon CL M)	-	-	0,5

50 Cada formulación se preparó en una escala de 3,5 litros y se envasó en botellas de HDPE translúcido de 125 ml.

A continuación, se sometieron a ensayo las propiedades físicas y químicas de cada formulación en los siguientes puntos temporales:

ES 2 544 040 T3

- 1) Análisis inicial después de la preparación de cada lote.
- 2) Después de la irradiación: Todas las formulaciones se irradiaron a una dosis media de 4 kGy; esto se consiguió haciendo ciclos entre 3,6 y 4,4 kGy.

5 Para el ensayo estaban disponibles cuatro botellas de 125 ml en cada etapa de análisis.

El análisis microbiano se realizó con Isotron para determinar el recuento de la carga biológica antes y después de la irradiación.

10 Las 3 formulaciones se sometieron a ensayo antes y después de la irradiación con respecto a

- Aspecto, pH y densidad
- Reología (Método 15 y 16)
- Viscosidad rotacional (Método 17)
- 15 • Viscosidad cinemática (Método 21)
- Separación en centrífuga (Método 18)
- Separación gravitacional (Método 22)
- Microbiología (Método 12)

20 Resultados

Ensayo	Unidades	Punto temporal	
		Inicial	Irradiado
Aspecto		a	a
pH		9,2	9,0
Densidad	g/ml	1,08	1,11
Viscosidad rotacional	cP	2706	1433
Viscosidad cinemática	segundos	32	13
Separación en centrífuga	% de sobrenadante	0	0
Separación	% de sobrenadante	0	0
Módulo elástico G'	Pa	20,7	11,6
Módulo de viscosidad G''	Pa	7,7	5,8
Ángulo de fase δ	°	20,3	26,4
Viscosidad compleja	Pa.s	3,4	2,0

a = Un color naranja/marrón oxidado con una capa superior aireada.

Aspecto, pH y densidad

25 Formulación 31

- Una suspensión de color naranja y marrón oxidado con una capa superior aireada después de la preparación. No se produjo cambio en el aspecto después de la irradiación.
- El pH era 9,2 en el momento de la preparación y 9,0 después de la irradiación.
- 30 • La densidad era 1,08 g/ ml en el momento de la preparación y 1,11 g/ml después de la irradiación.

Formulación 32

- Una suspensión de color naranja y marrón oxidado después de la preparación. No se produjo cambio en el aspecto después de la irradiación.
- 35 • El pH era 9,2 en el momento de la preparación y 9,1 después de la irradiación.
- La densidad era 1,12 g/ ml en el momento de la preparación y 1,12 g/ml después de la irradiación.

Formulación 33

- 40 • Una suspensión de color naranja y marrón oxidado después de la preparación. No se produjo cambio en el aspecto después de la irradiación.
- El pH era 9,2 en el momento de la preparación y 9,0 después de la irradiación.
- La densidad era 1,12 g/ ml en el momento de la preparación y 1,11 g/ml después de la irradiación

45

Reología

Formulación 31

5 El Módulo elástico y el Módulo de viscosidad eran los más elevados para las muestras iniciales sometidas a ensayo después de la preparación; sin embargo disminuyeron después de la irradiación. El ángulo de fase aumentó desde un valor inicial de 20,3° a 26,4° después de la irradiación. Esto sugiere que la formulación presentaba un comportamiento más líquido después de la irradiación. Por lo general se considera que un ángulo de fase superior a 45° es la transición entre un gel y un líquido.

Formulación 32

10 El Módulo elástico y el Módulo de viscosidad eran los más elevados para las muestras iniciales sometidas a ensayo después de la preparación; sin embargo disminuyeron después de la irradiación. El ángulo de fase presentaba una disminución muy pequeña desde un valor inicial de 12,5° a 12,0° después de la irradiación. Esto sugiere que la irradiación tenía un efecto muy pequeño en las propiedades de gel de la formulación.

15 Formulación 33

20 El Módulo elástico era el más elevado para las muestras iniciales sometidas a ensayo después de la preparación; sin embargo disminuyó después de la irradiación. Se produjo un aumento muy pequeño en el Módulo de viscosidad desde la preparación hasta después de la irradiación. El ángulo de fase aumentó desde un valor inicial de 14,7° a 24,0° después de la irradiación. Esto sugiere que la formulación presentaba un comportamiento más líquido después de la irradiación.

Viscosidad rotacional

25 Formulación 31

La viscosidad rotacional inicial era 2706 cPs, esta se redujo a 1433 cPs después de la irradiación.

30 Formulación 32

La viscosidad rotacional inicial era 5756 cPs, esta se redujo a 4729 cPs después de la irradiación.

Formulación 33

35 La viscosidad rotacional inicial era 6256 cPs, esta se redujo a 4136 cPs después de la irradiación.

Viscosidad cinemática

40 Formulación 31

El caudal disminuyó de 32 segundos a 13 segundos para la formulación después de la irradiación para la primera rotura en flujo. En estos puntos temporales, 75 ml y 90 ml de muestra habían fluido a través del orificio para las muestras después de la preparación y después de la irradiación, respectivamente.

45 Formulación 32

No se observó flujo continuo para la muestra después de la preparación o después de la irradiación. La formulación formó gotitas, el tiempo proporcionado en las tablas de datos es el tiempo para que caiga la primera gotita.

50 Formulación 33

55 El caudal disminuyó de 22 segundos a 21 segundos para la formulación después de la irradiación. En estos puntos temporales, 45 ml y 73 ml de muestra habían fluido a través del orificio para las muestras después de la preparación y después de la irradiación, respectivamente.

Separación en centrífuga

60 Para cada una de las Formulaciones 31, 32 y 33 no se produjo separación en las muestras sometidas a ensayo inmediatamente después de la preparación y después de la irradiación.

Separación gravimétrica

65 Para cada una de las Formulaciones 31, 32 y 33 no se produjo separación en las muestras sometidas a ensayo inmediatamente después de la preparación y después de la irradiación.

Microbiología

Formulación 31

5 El recuento total de microorganismos para las muestras sometidas a ensayo después de la preparación era 6.600 cfu/ml de muestra. Tres de las cinco muestras sometidas a ensayo presentaban las CFU. Los tipos predominantes se identificaron visualmente como *Bacillus* spp y *Staphylococcus* spp. Se mostró que las muestras después de la irradiación tenían 21 cfu/ml de muestra. Una de las cinco muestras sometidas a ensayo presentaba las CFU. Los tipos predominantes se identificaron visualmente como *Staphylococcus* spp.

10 Formulación 32

15 El recuento total de microorganismos para las muestras sometidas a ensayo después de la preparación era 30 cfu/ml de muestra. Una de las cinco muestras sometidas a ensayo presentaba las CFU. Los tipos predominantes se identificaron visualmente como *Bacillus* spp y *Staphylococcus* spp. Se mostró que las muestras después de la irradiación tenían 0 cfu/ml de muestra.

Formulación 33

20 El recuento total de microorganismos para las muestras sometidas a ensayo después de la preparación era de 20 cfu/ml de muestra. Una de las cinco muestras sometidas a ensayo presentaba las CFU. Los tipos predominantes se identificaron visualmente como *Bacillus* spp y *Staphylococcus* spp. Se mostró que las muestras después de la irradiación tenían 0 cfu/ml de muestra.

Conclusión

25 Formulación 31

30 Los resultados mostraban que, después de la irradiación, se produjo un cambio en las propiedades reológicas de la formulación, lo que indica que se habían hecho más líquidas. Esto era coherente con lo que se había observado anteriormente a dosis de irradiación más elevadas; sin embargo, de forma importante, estos cambios no influían en las propiedades de suspensión de la formulación 31. Las propiedades de suspensión de la formulación 31 no se vieron afectadas por la irradiación, al igual que el aspecto, pH y densidad.

35 Los resultados microbiológicos mostraban que la formulación era estéril después de la irradiación en cuatro de las cinco muestras sometidas a ensayo.

Formulación 32

40 La Formulación 2 era similar a la Formulación 1 en que se produjeron ligeros cambios en su carácter reológico después de la irradiación; sin embargo, estos cambios no alteraban a las propiedades de suspensión.

Los resultados microbiológicos mostraban que la Formulación 2 era estéril después de la irradiación en todas las muestras.

45 Formulación 33

50 Después de la irradiación, la Formulación 3 se comportaba de una manera similar a la Formulación 2. Una dosis de 4 kGy era suficiente para esterilizar la formulación y, a pesar de los ligeros cambios en las propiedades reológicas, no se separaba y permanecía en una suspensión físicamente estable.

55 En resumen, la irradiación de todas las formulaciones sometidas a ensayo a 4 kGy dio como resultado una disminución de diversas propiedades reológicas. Esto sugiere que las formulaciones presentaban un carácter más líquido; sin embargo, a pesar de estos cambios, las propiedades de suspensión se vieron sin afectar a la carga de fármaco actual. De las tres formulaciones analizadas, la formulación 2 (goma de xantano/goma de algarrobo) y la formulación 3 (goma de xantano/PVP) mostraron que eran estériles en todas las muestras después de la irradiación a 4 kGy.

Ejemplos

60 El compuesto metálico mixto usado en cada uno de los ejemplos de la presente memoria descriptiva es el Fermagate, disponible en INEOS Healthcare Ltd (UK). El Fermagate es un hidroxicarbonato de hierro y magnesio de fórmula $[Mg_4Fe_2(OH)_{12}].CO_3.4H_2O$. El producto se describe y se prevé que para de acuerdo con las enseñanzas del documento de patente WO99/015189.

65 Formulación E1

ES 2 544 040 T3

Para preparar 100 ml de suspensión:

A 6 g de solución de sorbitol al 70 % añadir 25 ml de agua purificada. Mientras se mezcla, añadir 0,5 g de sílice coloidal y 10 g de compuesto metálico mixto. Añadir a esto agua suficiente para conseguir una suspensión de 50 ml y mezclar bien.

5 Calentar (50 °C) 35 ml de agua y, mientras se mezcla, añadir 0,5 g de goma de xantano. Permitir que la solución se enfríe a temperatura ambiente y añadir agua suficiente para conseguir una solución de 50 ml. Mezclar bien.

Añadir la solución a la suspensión y mezclar bien.

10 Formulación E2

Usando un agitador Lightin y un vaso de precipitados de 5 litros

- 15
1. A 2250 ml de agua purificada añadir 56,25 g de Avicel RC 591,
 2. Mezcla hasta hidratar el Avicel totalmente
 3. Mientras se mezcla, añadir 375 g de compuesto metálico mixto.
 4. Mezclar bien
 5. Añadir a esto agua suficiente para preparar una suspensión de 3750 ml y mezclar bien.
- 20
6. Verter en el envase.

Formulación E3

Usando un agitador Lightin y un vaso de precipitados de 5 litros

- 25
1. A 2250 ml de agua purificada añadir 56,25 g de Avicel RC 591,
 2. Mezcla hasta hidratar el Avicel totalmente
 3. Mientras se mezcla, añadir 225 g de solución de sorbitol al 70 % seguido de 375 g de compuesto metálico mixto.
- 30
4. Mezclar bien
 5. Añadir a esto agua suficiente para preparar una suspensión de 3750 ml y mezclar bien.
 6. Verter en el envase.

Formulación E4

Usando un agitador Lightin y un vaso de precipitados de 5 litros

- 35
1. A 2250 ml de agua purificada añadir 48,75 g de Avicel RC 591,
 2. Mezcla hasta hidratar el Avicel totalmente (aprox. 30 min)
- 40
3. Añadir 11,25 g de goma de xantano
 4. Mezclar durante 16 minutos
 5. Mientras que aún se mezcla, añadir 225 g de solución de sorbitol al 70 % seguido de 375 g de compuesto metálico mixto.
- 45
6. Mezclar bien
 7. Añadir a esto agua suficiente para preparar una suspensión de 3750 ml y mezclar bien.
 8. Verter en el envase

Formulación E5

- 50
1. A 2250 ml de agua purificada añadir 48,75 g de Avicel CL 611
 2. Mezcla hasta hidratar el Avicel totalmente
 3. Añadir 11,25 g de goma de xantano y mezclar hasta hidratar totalmente
 4. Añadir 0,75 g de goma de algarrobo
- 55
5. Mientras que se mezcla, añadir 225 g de solución de sorbitol al 70 % seguido de 375 g de compuesto metálico mixto.
 6. Mezclar bien
 7. Añadir a esto agua suficiente para preparar una suspensión de 3750 ml y mezclar bien.
 8. Verter en el envase.

60 Formulación E10

Preparación de la suspensión

Usar el mezclador Kitchen Aid

- 65
1. A 450 g de solución de sorbitol al 70 % añadir 1875 ml de agua purificada.

2. Mientras que se mezcla, añadir 37,5 g de metil celulosa y 750 g de compuesto metálico mixto.
3. Añadir a esto agua suficiente para preparar una suspensión de 3750 ml y mezclar bien.

Preparación de la Fase de solución

5

Usar el agitador Lightin

1. Calentar (50 °C) 2625 ml de agua
2. Mientras que se mezcla, añadir 37,5 g de goma de xantano. Mezclar bien.
3. Permitir que la solución se enfríe a temperatura ambiente
4. Añadir agua suficiente para preparar una solución de 3750 ml. Mezclar bien.

10

Combinación de Dos Fases

- 15 1. Transferir la fase de solución a la fase de suspensión.
2. Mezclar bien
3. Distribuir en botellas etiquetadas.

Formulaciones E6 a E14

20

Las Formulaciones E6 a E14 se prepararon de acuerdo con el método para E10 pero con excipientes en cantidades que se describen en la Tabla 3.

Formulación E22

25

Preparación de la suspensión

Usar el mezclador Kitchen Aid

- 30 1. A 1875 ml de agua purificada a añadir 37,5 g de Kollidon CLM.
2. Mientras que se mezcla, añadir 450 g de solución de sorbitol al 70 % y 750 g de compuesto metálico mixto.
3. Añadir a esto agua suficiente para preparar una suspensión de 3750 ml y mezclar bien.

Preparación de la Fase de solución

35

Usar el agitador Lightin

- 40 1. Calentar (50 °C) 2250 ml de agua
2. Mientras que se mezcla, añadir 75 g de goma de xantano y mezclar bien.
3. Permitir que la solución se enfríe a temperatura ambiente
4. Añadir agua suficiente para preparar una solución de 3750 ml. Mezclar bien.

Combinación de Dos Fases

- 45 1. Transferir la fase de suspensión a la fase de solución.
2. Mezclar bien
3. Distribuir en botellas etiquetadas.

Formulaciones E15 a E23

50

Se prepararon de acuerdo con el método para E22 pero con excipientes en cantidades que se describen en la Tabla 3.

Formulación E24

55

1. A 1100 ml de agua purificada añadir 13,125 g de goma de xantano y mezclar hasta hidratar totalmente (= Fase A).
2. En un vaso de precipitados separado, añadir 13,125 g de Goma de algarrobo a 1100 ml de agua purificada y mezclar hasta hidratar totalmente (= Fase B).
3. Añadir la fase B a la fase A y mezclar bien.
4. Añadir 225 g de solución de sorbitol seguido de 375 g de compuesto metálico mixto y mezclar bien.
5. Añadir a esto agua suficiente para preparar una suspensión de 3750 ml y mezclar bien.
6. Verter en el envase

60

65 Formulaciones E25 a E30

Se prepararon de acuerdo con el método para E24 pero con excipientes en cantidades que se describen en la Tabla 5.

Llenado del sobrecito

5 Colocar una muestra representativa de la formulación en una máquina para rellenar sobrecitos y bombear la cantidad de muestra necesaria en el sobrecito seleccionado. Puede ser necesaria la agitación del lote de la formulación. Termosellar el extremo abierto del sobrecito una vez relleno.

10 Irradiación

Se usa como Cobalto 60 como una fuente de radiación gamma. El producto a irradiar se mueve a través de la planta de irradiación con un sistema transportador de una manera tal como para asegurar la irradiación uniforme del producto a la intensidad de irradiación necesaria. En un sistema de irradiación en particular, el producto se puede colocar dentro de una caja de tipo 'contenedor' que se coloca dentro del sistema transportador. La absorción de la irradiación por el producto se mide indirectamente usando un dosímetro.

Métodos

20 Método 1 - Análisis del tamaño de partícula del compuesto metálico mixto

El tamaño de partícula se determinó usando un Mastersizer 'S' equipado con una lente de 300 Rf y una unidad de dispersión DIF 2012. Los datos se interpretaron y analizaron usando el software Mastersizer de Malvern. El Malvern se conectó a un suministro de agua de calidad para el proceso. Se usaron los siguientes parámetros del programa, de velocidad de la bomba de un 80 %, velocidad del agitador de un 80 %, tiempo de permanencia ultrasónico de un 50 % y de 3 minutos. A continuación, se comprobó que el nivel del fondo era de 100 unidades. Cuando lo solicitó el programa, la muestra se añadió en porciones para alcanzar un oscurecimiento entre un 15 %-25 %. El análisis comenzó automáticamente. Se comprobó que el fondo residual era inferior a un 1 %. La muestra se analizó por duplicado. Los resultados se calcularon usando el software tomando un % en volumen de los tamaños de partícula entre 1,85 y 184 micrómetros. Esto se expresó como resultados de percentil con el Tamaño Medio de Partícula (D50, 50º percentil), 90º Percentil (D90) y 10º Percentil (D10).

Método 2 - Cálculo del límite elástico teórico del fluido necesario para suspender partículas

35 Para sistemas fluidos que contienen partículas, el límite elástico del fluido que se necesita para evitar la sedimentación de esas partículas se puede determinar teóricamente. La tensión ejercida por una partícula esférica una suspensión diluida se calcula usando la siguiente fórmula:

$$\sigma_s = r g (d-p) / 3$$

40 Por lo tanto, si el fluido tiene un límite elástico que supera σ_s , en teoría las partículas suspendidas no se deberían sedimentar.

σ_s = límite elástico, Pa

r = radio de la partícula, m

45 g = aceleración debida a la gravedad = 9,81 m/s²

d = densidad de la partícula, kg/m³

p = densidad del fluido, kg/m³

Método 3 - Medida del límite elástico

50 La tensión de cizalla de la muestra se caracterizó a niveles variables de tasa de cizalla miento un Rheolab MC1 de Physica (Anton Paar), con inclinación Z1 y copa MB-Z1/SM. A partir de los datos de tensión de cizalla y tasa de cizalla, se puede determinar fácilmente el límite elástico.

55 Método 4 - Capacidad de vertido

Se puede realizar una evaluación cualitativa de la capacidad de vertido ('fluido', 'espeso' etc.) de la dosis líquida vertiendo el líquido desde un recipiente adecuado, por ejemplo, una botella transparente.

60 Método 5 - Ensayo de sedimentación gravimétrica

Se homogeneizan 45 ml de muestra, se colocan en un recipiente transparente con lados rectos de 50 ml de volumen. El volumen del sedimento o del sobrenadante se observa a intervalos de tiempo específicos y se puede expresar como un % del volumen total de la muestra.

Método 6 - Método de sedimentación acelerada 1

5 Se centrifugó una muestra de 40 ml usando una centrífuga Labofuge 400R funcionando a 500 rpm durante 15 minutos. El grado de separación se cuantificó a continuación calculando el volumen de sedimento o sobrenadante como un porcentaje del volumen total de la muestra.

Método 7 - Método de sedimentación acelerada 2

10 Se centrifugó una muestra de 40 ml usando una centrífuga Labofuge 400R funcionando a 2000 rpm durante 15 minutos. El grado de separación se cuantificó a continuación calculando el volumen de sedimento o sobrenadante como un porcentaje del volumen total de la muestra.

Método 8 - Irradiación

15 Se irradió una muestra de 500 ml almacenada en una botella de plástico con radiación gamma a un nivel de dosis entre 6 y 10 kGy.

Método 9 - Ensayo de Estabilidad de Almacenamiento 1

20 Se pusieron 500 ml de muestra almacenada en una botella de plástico en un horno a una temperatura de 60 °C durante una semana. La muestra se enfrió a temperatura ambiente antes del ensayo.

Método 10 - Ensayo de Estabilidad de Almacenamiento 2

25 Se pusieron 500 ml de muestra almacenada en una botella de plástico en un horno a una temperatura de 50 °C durante una semana. La muestra se enfrió a temperatura ambiente antes del ensayo.

Método 11 - pH

30 Se transfirieron 10 ml de muestra a un tarro de esterlina y se midió el pH mientras se agitaba usando un pH metro calibrado.

Método 12 - Ensayo microbiológico

35 Los procedimientos de ajuste de dosis microbiológicas, de acuerdo con patrones reconocidos (Norma BS EN 552/ISO11137, 'Esterilización de dispositivos médicos. Validación y control de rutina de esterilización por irradiación') requieren la exposición del producto a dosis de irradiación predeterminadas, bajas.

Método 13 - Unión a fosfato

40 Se añadieron 5 ml de muestra a 7,5 ml de solución de fosfato 67 mM mantenida a 37 °C, y se agitó en un agitador orbital durante 30 minutos. A continuación, la suspensión se filtró a través de una punta de filtro de 0,45 µm, y se diluyó 1 ml del filtrado resultante hasta 100 ml con agua AnalaR. Esta solución se analizó en un espectrofotómetro de UV/Vis usando el método colorimétrico molibdovanádico a 375 nm.

Método 14 - Anchura media de la línea de difracción

50 La muestra de dosis líquida se secó en un horno a 50 °C durante una noche. La muestra seca se molió a través de mortero y mano y se pusieron aproximadamente 2 g en un LGC Runcom para difracción de rayos X con el método de polvo de barrido completo. Los polvos se usaron según se recibieron en soportes para muestra de ensayo empaquetados, y los datos se recogieron a partir de 2-70 grados 2 theta en un difractómetro de rayos X con el método de polvo automático PW1800 de Philips usando radiación de cobre k alfa generada a 40 kV y 55 mA y un tiempo de recuento de 4 segundos por punto.

Método 15 - Medida del límite elástico

60 La tensión de cizalla de la muestra se caracterizó a niveles variables de tasa de cizalla usando reómetro de tensión controlada Bohlin CVO usando geometría de cono y placa (CP 4°/40 mm) @ 25 °C. A partir de los datos de tensión de cizalla y de tasa de cizalla, el límite elástico se puede determinar fácilmente.

Método 16 - Medida del ángulo de fase

65 El ángulo de fase se caracterizó usando un reómetro de tensión controlada Bohlin CVO usando geometría de cono y placa (CP 4°/40 mm) @ 25 °C.

Método 17 - Viscosidad compleja

La viscosidad compleja se caracterizó usando un viscosímetro Brookfield LVDV-II+, eje 3 ajustado a 12 rpm.

Método 18 - Ensayo de separación acelerada 3

5 La muestra se centrifugó usando una centrifuga accuSPIN 400 (Fisher) funcionando a 1000 rpm durante 10 minutos. A continuación, se cuantificó el grado de separación calculando el volumen de sedimento o sobrenadante como un porcentaje del volumen total de la muestra.

10 Método 19 - Ensayo de unión a fosfato para compuesto metálico mixto

Capacidad de unión a fosfato y liberación de Mg

15 Se preparó tampón de fosfato (pH = 4) pesando 5,520 g (+/- 0,001 g) de dihidrogenofosfato sódico seguido de la adición de agua AnalaR™ y se transfirió a un matraz volumétrico de 1 litro.

A continuación se añadió HCl 1 M al matraz volumétrico de 1 litro gota a gota para ajustar el pH a pH 4 (+/- 0,1) mezclando entre adiciones. A continuación, el volumen se llegó de forma precisa hasta 1 litro usando agua AnalaR™ y se mezcló minuciosamente.

20 Se añadieron 0,5 g (+/- 0,005 g) de cada muestra a un matraz volumétrico (50 ml) que contenía solución de tampón de fosfato 40 mM (12,5 ml) a 37,5 °C en un agitador Orbital Grant OLS 200. Todas las muestras se prepararon por duplicado. Los recipientes se agitaron en el agitador orbital durante 30 minutos. A continuación, la solución se filtró usando un filtro de jeringa de 0,45 µm. Se pipetearon alícuotas de 2,5 ml de sobrenadante y se transfirieron en tubos de sangre recién extraída. Se pipetearon 7,5 ml de agua AnalaR™ a cada alícuota de 2,5 ml y el tapón se ajustó a rosca y se mezcló minuciosamente. A continuación, las soluciones se analizaron en un espectrofotómetro de UV Vis calibrado.

30 La capacidad de unión al fosfato se determinó con:

$$\text{Unión al fosfato (mmol/g)} = S_P \text{ (mmol/l)} - T_P \text{ (mmol/l)} / W \text{ (g/l)}$$

en la que:

35 T_P = Valor del analito para el fosfato en la solución de fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato = solución de P (mg/l) * 4/30,97.

S_P = Valor del analito para el fosfato en la solución de fosfato antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

W = Concentración de aglutinante (g/l) usada en el método de ensayo (es decir, 0,4 g / 10 ml = 40 g/l).

40 La liberación del magnesio se determinó con:

$$\text{Liberación de magnesio (mmol/g)} = T_{Mg} \text{ (mmol/l)} - S_{Mg} \text{ (mmol/l)} / W \text{ (g/l)}$$

en la que:

45 T_{Mg} = Valor del analito para el magnesio en la solución de fosfato después de la reacción con aglutinante de fosfato = solución de Mg (mg/l) * 4 / 24,31.

S_{Mg} = Valor del analito para el magnesio en la solución de fosfato antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

50 Método 20 - Densidad de la partícula

La densidad de la partícula se puede derivar midiendo el volumen de líquido necesario para rellenar el espacio inter-partícula dentro de una muestra de compuesto metálico mixto de masa y volumen a granel conocidos. El volumen de la partícula se calcula restando el volumen del líquido del volumen a granel. La densidad de la partícula se calcula dividiendo la masa de la muestra original entre el resultado derivado del volumen de la partícula. El compuesto metálico mixto debería ser escasamente soluble en el líquido seleccionado.

Método 21 - Viscosidad Cinemática

60 La viscosidad cinemática se determinó usando una copa Ford Nº 5 de acuerdo con la norma ASTM D1200. Esta se diseña para tiempos de flujo entre 30 y 100 segundos, permitiendo que un volumen conocido (100 ml) fluya a través de un orificio de dimensiones específicas.

Método 22 - Separación Gravitacional

La separación gravitacional se evaluó controlando 10 ml de muestra en un cilindro de medida durante un periodo de tiempo. Se anotó cualquier separación de fase y se registró el volumen de sobrenadante.

REIVINDICACIONES

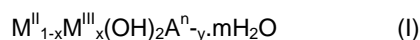
1. Una composición que comprende

- 5 (i) un compuesto metálico mixto que contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
 (ii) goma de xantano
 (iii) al menos uno de
- 10 (a) polivinil pirrolidona
 (b) goma de algarrobo
 (c) metil celulosa

en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 4 kGy.

15

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto tiene la fórmula I



- 20 en la que M^{II} es uno o más metales divalentes y es al menos Mg^{2+} ;
 M^{III} es uno o más metales trivalentes y es al menos Fe^{3+} ;
 A^{n-} es uno o más aniones n-valentes y es al menos CO_3^{2-} ;
 $(\sum yn)/x$ es de 0,5 a 1,5
 $0 < x \leq 0,4$,
 25 $0 < y \leq 1$ y
 $0 < m \leq 10$.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la que el compuesto tiene un contenido de aluminio inferior a 10000 ppm.

30

4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 6 kGy, o al menos 8 kGy, o al menos 10 kGy.

5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la goma de xantano está presente en una cantidad no superior a un 2 % en peso basándose en el peso de la composición.

35

6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el componente (iii) está presente en una cantidad no superior a un 2 % en peso basándose en el peso de la composición.

7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la goma de xantano y el componente (iii) están presentes en una proporción de 2:1 a 1:2, o están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1.

40

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición comprende al menos polivinil pirrolidona, y opcionalmente la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 8 kGy.

45

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 en la que la composición comprende (ii) goma de xantano y (iii) polivinil pirrolidona, en la que la goma de xantano y la polivinil pirrolidona están presentes en una proporción de aproximadamente 2:1.

50

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición comprende al menos goma de algarrobo, y opcionalmente la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 6 kGy.

55

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 en la que la composición comprende (ii) goma de xantano y (iii) goma de algarrobo, en la que la goma de xantano y la goma de algarrobo están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición comprende al menos metil celulosa, y opcionalmente la composición se ha irradiado con radiación ionizante en una cantidad de al menos 10 kGy.

60

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 en la que la composición comprende (ii) goma de xantano y (iii) metil celulosa, en la que la goma de xantano y la metil celulosa están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1.

65

14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la composición es una composición farmacéutica y opcionalmente comprende de forma adicional (iv) uno o más adyuvantes, excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5
15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso como un medicamento, opcionalmente para unión a fosfato, o para uso en el tratamiento de hiperfosfatemia.

Datos del Límite Elástico a Diferentes Concentraciones de Excipiente

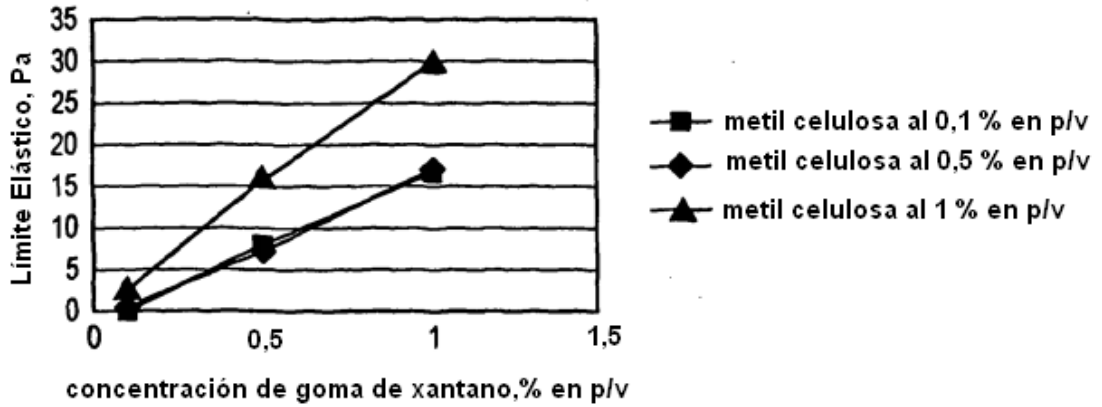


FIG. 1

Datos del Límite Elástico a Diferentes Concentraciones de Excipiente

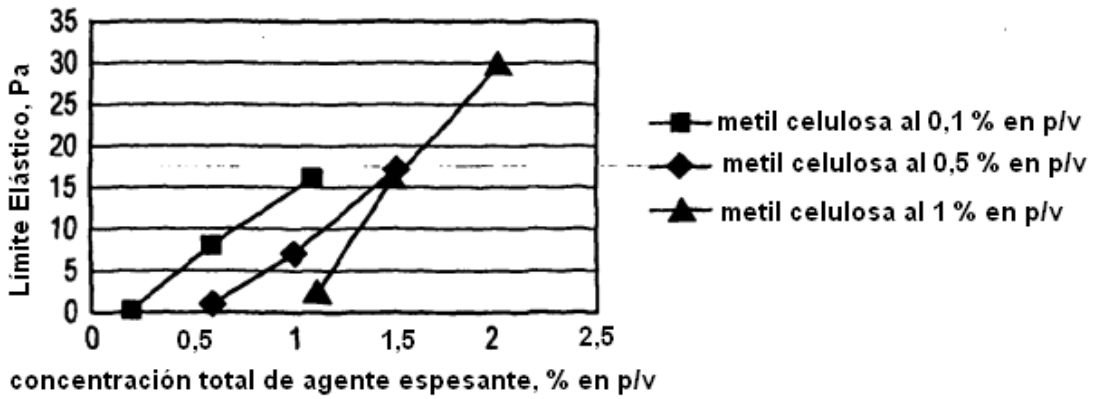


FIG. 2