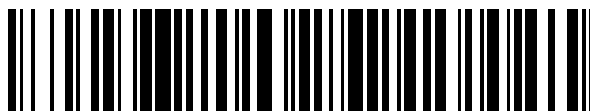


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 273**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/785** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 11788087 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2773329**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden sevelámero**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.03.2016**

73 Titular/es:

**SYNTHON BV (100.0%)  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**BAKKER-HOLMDAHL, LISA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 562 273 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).

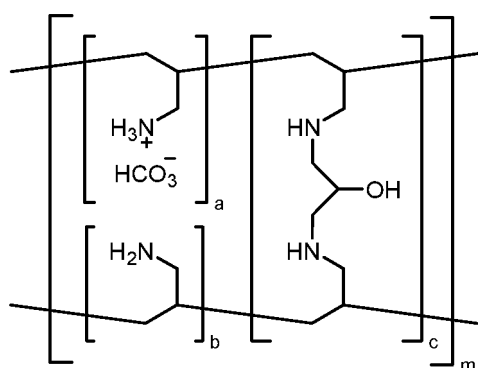
## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden sevelámero

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales en polvo que comprenden carbonato de sevelámero como principio farmacéutico activo.

## Antecedentes de la invención

- 10 El sevelámero es un polímero de unión a fosfato sin absorber utilizado en el tratamiento para el control de fósforo sérico en pacientes que padecen enfermedad renal crónica (ERC). Es un producto de una reticulación de polialilamina con epíclorhidrina y su estructura química es la siguiente:



a,b = número de grupos de amina primaria ( $a + b = 9$ )  
 c = número de grupos de reticulación ( $c = 1$ )  
 m = gran cantidad para indicar la red del polímero ampliada

- 15 El compuesto contiene múltiples aminas que se vuelven parcialmente protonadas en el intestino e interactúan con iones fosfato mediante uniones iónicas y de hidrógeno. Al unir el fosfato en el tracto gastrointestinal que facilita la excreción del fósforo en las heces, el sevelámero disminuye la concentración de fósforo en plasma. El uso de sevelámero y sus composiciones farmacéuticas, y los procesos para su preparación se desvelan en los documentos EP 0716606, EP 0831857, EP 1133989 y EP 1676581.

- 20 El sevelámero puede formar sales de adición de ácido y se comercializa actualmente como carbonato de sevelámero (Renvela®) y/o como clorhidrato de sevelámero (Renagel®).

- 25 Además de una forma de comprimido convencional, el carbonato de sevelámero se comercializa asimismo como un "producto en polvo para suspensión oral". Esta forma de dosificación comprende un paquete, una bolsita, termosellado con revestimiento metálico relleno con un producto en polvo que comprende 1,6 o 2,4 g de carbonato de sevelámero (calculados en una base anhidra). Los principios activos presentan sabores cítricos naturales y artificiales, alginato de propilenglicol, cloruro de sodio, sucralosa y óxido férrico amarillo. El paciente se administra el producto en polvo al abrir la bolsita, suspendiendo su contenido en una cantidad predeterminada de agua y bebiendo la suspensión formada. Normalmente, el producto en polvo se administra tres veces al día con las comidas; sobre la base de estudios clínicos, la dosis diaria media prescrita de carbonato de sevelámero es 7,2 g, pero las autoridades en medicina permiten cantidades de hasta 14 gramos por día.

- 35 Al parecer, se ha desvelado la forma de dosificación de la bolsita previa en la Solicitud de la patente WO 2007/035313.

- 40 La administración oral de un producto en polvo que comprende una cantidad relativamente elevada de carbonato de sevelámero presenta algunas desventajas que afectan a la comodidad del paciente. En primer lugar, el carbonato de sevelámero tiene una sensación muy áspera en la boca. Aunque esto se ha abordado aparentemente por el inventor del producto comercializado añadiendo alginato de propilenglicol a la composición, los resultados no son óptimos. Adicionalmente, vaciar la bolsita durante la preparación de la suspensión oral presenta la formación de un polvo. Esta característica también debe mejorarse.

- 45 Por consiguiente, las propiedades organolépticas de las composiciones en polvo para administración oral de carbonato de sevelámero exhiben algunas desventajas que afectan a la comodidad del paciente y una mejora a este respecto es muy deseable. No obstante, ningún documento de la técnica anterior ha abordado el problema de mejora de las propiedades organolépticas de la composición farmacéutica en polvo que comprende carbonato de sevelámero.

- 50 Por consiguiente, existe una necesidad de cierta mejora en la materia. En particular, existe una necesidad objetiva en mejorar las propiedades organolépticas del producto farmacéutico en polvo que comprende carbonato de

sevelámero, en particular en términos de gusto y aspereza; dicha mejora, aunque no afecta a la actividad y seguridad del fármaco, evitará la incomodidad potencial del paciente cuando utiliza el producto médico.

### Sumario de la invención

- 5 La invención se refiere a medios de mejora de las propiedades organolépticas de carbonato de sevelámero.
- En un primer aspecto, la invención se refiere al uso de una mezcla de celulosa microcristalina y de carboximetilcelulosa de sodio como un agente para mejorar las propiedades organolépticas de una composición en polvo farmacéutica que comprende carbonato de sevelámero.
- 10 En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición en polvo para suspensión oral de carbonato de sevelámero, dicha composición comprende 100 partes en peso de carbonato de sevelámero y 4-10 partes en peso de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, en la que preferentemente la cantidad relativa de carboximetilcelulosa de sodio en la mezcla es de 10 a 12 % en peso.
- 15 En un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición en polvo para suspensión oral de carbonato de sevelámero que comprende una población de partículas de carbonato de sevelámero, que cumple al menos con dos de estos tres criterios de distribución de tamaño de partículas:  $d_{10}$  de al menos 30 micrómetros,  $d_{50}$  de al menos 60 micrómetros y  $d_{90}$  de al menos 120 e inferior a 180 micrómetros.
- 20

### Descripción detallada de la invención

- 25 La presente invención se refiere a composiciones en polvo para administración oral de carbonato de sevelámero; también se refiere a medios y procesos que contribuyen a la mejora de las propiedades físicas y organolépticas, en particular, de gusto y aspereza del carbonato de sevelámero, especialmente en composiciones en polvo farmacéuticas que comprenden carbonato de sevelámero.
- Las "propiedades organolépticas", como se utiliza comúnmente en la materia, se refieren en la presente invención a las propiedades que afectan a los órganos sensoriales humanos: olor, gusto, vista, tacto etc. Estas propiedades en su mayoría no se miden por métodos objetivos; aunque existen algunos ensayos organolépticos, el resultado final depende generalmente de la determinación organoléptica del experto. Para productos farmacéuticos y alimentos, son importantes propiedades organolépticas el gusto, la textura y la astringencia (percibidos en la boca) y el aroma (percibido en la nariz).
- 30
- 35 En una revisión subjetiva, el carbonato de sevelámero proporciona inherentemente una sensación muy áspera en la boca. Aunque la composición en polvo comercializada de carbonato de sevelámero comprende excipientes que pueden ayudar a enmascarar esta sensación, en particular alginato de propilenglicol, dicha sensación persiste aún en ciertos aspectos.
- 40 La segunda ocasión, en la que los sentidos de los humanos se ven afectados por la composición en polvo de carbonato de sevelámero, es el momento de abrir la bolsita y vaciarla. En este caso, una determinada parte de polvo puede desprenderse y dicho polvo puede presentar un olor "químico" desagradable. El grado de desprendimiento del polvo puede asociarse también con las propiedades físicas del producto en polvo, en particular con su fluidez.
- 45 Se ha estudiado una gran cantidad de excipientes con el objetivo de mejorar las propiedades organolépticas totales de las composiciones de sevelámero percibidas en la boca. Como no puede aplicarse ningún ensayo objetivo para tal fin, se ha utilizado un panel de voluntarios adultos de ambos sexos y con edades diferentes para evaluar las propiedades organolépticas de manera subjetiva y después se formuló un resultado medio.
- 50 Tras la exploración exhaustiva de excipientes, se descubrió que una mezcla de celulosa microcristalina con carboximetilcelulosa de sodio, que comprende normalmente 10-12 % en peso de carboximetilcelulosa de sodio en la mezcla, presenta mejores propiedades para enmascarar la sensación de aspereza del carbonato de sevelámero. Este excipiente mezclado, normalmente comercializado bajo la marca Avicel CL-611 (que presenta normalmente un contenido de sodio de aproximadamente 1,2 %), se conoce generalmente en la industria alimentaria como un estabilizador y espesante de suspensiones debido a sus propiedades de hinchamiento. Sin embargo, la presente invención trata sobre un uso novedoso de este excipiente: el uso de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio para mejorar las propiedades organolépticas, en particular las de carbonato de sevelámero y más particularmente las de composiciones en polvo que comprenden carbonato de sevelámero. La mejora se logra mezclando este excipiente con carbonato de sevelámero en una relación predeterminada, que se abordará a continuación. De manera bastante sorprendente, este excipiente no solo puede reemplazar el excipiente de alginato de propilenglicol utilizado en el producto comercializado como un espesante de la suspensión, sino que es superior a dicho excipiente en términos de enmascarar la sensación desagradable en boca del carbonato de sevelámero.
- 55
- 60
- 65

Se ha ensayado la cantidad del excipiente de celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa de sodio mezclado (CMC/CMC) en términos de sus propiedades de enmascarabilidad del gusto y dispersabilidad y se descubrió que la cantidad óptima de peso de este excipiente es, con relación al peso de carbonato de sevelámero, de 1:0,04 a 1:0,10 (carbonato de sevelámero: CMC/CMC). En otras palabras, la composición en polvo para suspensión oral de carbonato de sevelámero de la invención comprende ventajosamente de 4 a 10 partes en peso del excipiente de CMC/CMC previo por 100 partes en peso de carbonato de sevelámero. Las composiciones con la cantidad relativa del excipiente de CMC/CMC superior a 1:0,10 forman suspensiones muy viscosas en agua y por consiguiente son menos aceptables para la fabricación de la suspensión para la administración oral; las composiciones con la cantidad relativa del excipiente de CMC/CMC inferior a 1:0,04 no enmascaran suficientemente la sensación de aspereza del carbonato de sevelámero. Basándose en los resultados, parece además que la relación del sevelámero: CMC/CMC 1:0,06 (es decir, 6 partes en peso del excipiente de CMC/CMC mezclado con 100 partes en peso de carbonato de sevelámero) proporciona resultados óptimos: la palatabilidad es aceptable, la suspensión se forma rápido y solo se produce una ligera sedimentación. De manera óptima, se suspende una composición que comprende 2,4 g de carbonato de sevelámero en 60 ml de agua.

El problema del "olor químico" de la composición de carbonato de sevelámero, que puede aparecer durante la apertura y vaciado de algunos envases de bolsitas, también se estudió detenidamente. Finalmente se descubrió que la distribución del tamaño de partículas del material de carbonato de sevelámero es la selección apropiada que es crucial para resolver el problema del olor, siempre que aparezca. De este modo, según la presente invención, la composición en polvo para suspensión oral de carbonato de sevelámero comprende ventajosamente una población de partículas de carbonato de sevelámero, que cumple al menos con dos de estos tres criterios de distribución del tamaño de partículas:  $d_{10}$  de al menos 30 micrómetros,  $d_{50}$  de al menos 60 micrómetros y  $d_{90}$  de al menos 120 e inferior a 180 micrómetros. Esto significa que, de forma acumulativa, el 10 % de la población total de las partículas de carbonato de sevelámero útiles para preparar las composiciones de la presente invención posee un diámetro medio de tamaño de partículas máximo de al menos 30 micrómetros, y/o el 50 % de la población posee un diámetro medio de tamaño de partículas máximo de al menos 60 micrómetros y/o el 90 % de la población posee un diámetro medio de tamaño de partículas máximo entre 120 y 180 micrómetros, en el que se cumple al menos con dos de estas tres condiciones.

Las partículas de carbonato de sevelámero que cumplen o no con los criterios de distribución de tamaño de partículas previos difieren en varios aspectos, que favorecen claramente a aquellos del perfil de distribución de tamaño de partículas seleccionado. A título ilustrativo, a continuación se proporciona un ejemplo de comparación de las propiedades físicas de las partículas que cumplen y no cumplen con los criterios previos (además también "partículas de mayor tamaño" y "partículas de menor tamaño"):

	Lote A/ no cumplen los criterios ( $d_{10}=5 \mu\text{m}$ , $d_{50}=40 \mu\text{m}$ , $d_{90}=108 \mu\text{m}$ )	Lote B/cumplen los criterios ( $d_{10}=40 \mu\text{m}$ , $d_{50}=78 \mu\text{m}$ , $d_{90}=135 \mu\text{m}$ )
Densidad aparente (g/ml)	0,56	0,56
Densidad compactada (g/ml)	0,77	0,70
Índice de Carr (%)	27,9	20,0
Índice de Haussner	1,39	1,24
Ø 25 mm, flujo (g/s)	15,6 <sup>1</sup>	32,3
Ángulo de reposo (°)	41,5	40,9
Ø 15 mm, flujo (g/s)	4,9 <sup>2</sup>	15
Ángulo de reposo (°)	39,3	41,9
Ø 10 mm, flujo (g/s)	1,1 <sup>3</sup>	4,3 <sup>2</sup>
Ángulo de reposo (°)	35,0	42,6
<sup>1</sup> velocidad de agitación 1 necesaria para obtener el flujo <sup>2</sup> velocidad de agitación 2 necesaria para obtener el flujo <sup>3</sup> velocidad de agitación 3 necesaria para obtener el flujo		

El índice de Carr y el índice de Haussner eran mucho más bajos para el lote B con partículas de mayor tamaño (20 %/1,24), en comparación con 27 %/1,39 para el lote A con partículas de menor tamaño. Utilizar partículas de mayor tamaño proporciona una mejor fluidez. Esto también se ve con claridad en el ensayo de fluidez por embudos con diferentes diámetros. La mezcla de las partículas grandes fluye mucho más rápido por todos los embudos y en los dos embudos más grandes no se requirió velocidad de agitación para lograr la fluidez. El uso de partículas de menor tamaño, requirió agitación en todos los embudos; en el embudo de menor tamaño se requirió una agitación más fuerte que en el embudo de mayor tamaño.

Las composiciones similares a las composiciones comercializadas con diversos tamaños de partículas de carbonatos de sevelámero se estudiaron con respecto a las propiedades organolépticas. Al utilizar partículas de mayor tamaño, no se produce polvo cuando se vacía la bolsita en un vaso de agua ni cuando se agita para dispersar el producto en polvo. En consecuencia, el grado de olor químico puede ser inferior que en el caso de partículas de menor tamaño.

En un importante aspecto tecnológico, no debe producirse pulverulencia alguna durante el proceso de producción. Si se produce pulverulencia, pueden surgir problemas con el sellado apropiado de la bolsita. Desde este punto de vista es absolutamente necesario utilizar carbonato de sevelámero con las características previas correspondientes a "partículas grandes". Llenar la bolsita es un paso crítico durante la fabricación.

Los resultados previos demuestran claramente la superioridad de las partículas de la distribución del tamaño de partículas de la invención.

Por consiguiente, preferentemente, una composición en polvo útil para suspensión oral de carbonato de sevelámero comprende:

- = 100 partes en peso de una población de partículas de carbonato de sevelámero, que cumple al menos con dos de estos tres criterios de distribución del tamaño de partículas:  $d_{10}$  de al menos 30 micrómetros,  $d_{50}$  de al menos 60 micrómetros y  $d_{90}$  de al menos 120 e inferior a 180 micrómetros;
- = 4-10 partes en peso de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, en la que preferentemente la cantidad relativa de carboximetilcelulosa de sodio en la mezcla es de 10 a 12 % en peso.

Adicionalmente, la composición también puede comprender excipientes auxiliares adecuados, tales como, un agente aromatizante, un edulcorante, un colorante, etc., como se conoce en la materia.

Las composiciones de la presente invención pueden fabricarse por un proceso sencillo que comprende mezclar la población de partículas de carbonato de sevelámero, preferentemente de una distribución del tamaño de partículas como se ha indicado previamente, con la cantidad adecuada del excipiente mezclado que comprende celulosa microcristalina mezclada con carboximetilcelulosa de sodio al 10-12 %, y con excipientes auxiliares adicionales. La mezcla se pondera en partes que comprenden la cantidad terapéutica de carbonato de sevelámero y se rellena en bolsitas que finalmente se sellan.

Ventajosamente, la forma de dosificación de la bolsita final comprende la composición de la presente invención que comprende 0,5 a 3,0 g de carbonato de sevelámero, calculados en una base anhidra, normalmente 1,6 o 2,4 g.

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Se mezcló una población de partículas de carbonato de sevelámero ( $d_{10}=40 \mu\text{m}$ ,  $d_{50}=78 \mu\text{m}$ ,  $d_{90}=135 \mu\text{m}$ ) con Avicel CL-611, sabor y sucralosa en el mezclador Turbula durante 20 min. La mezcla correspondiente a 2,4 g de carbonato de sevelámero anhidro se rellena en bolsitas.

Composiciones:

	Cantidad (mg/bolsita)					
	2508	2508	2508	2508	2508	2508
Carbonato de sevelámero	2508	2508	2508	2508	2508	2508
Avicel CL-611	150	150	150	150	150	150
Sucralosa	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Sabor a zumo de limón	115,0	115,0	86,3	115,0	86,3	86,3
Sabor a naranja	58,0	29,0	29,0	0,0	0,0	86,3
Peso total	2840,6	2811,0	2782,3	2782,0	2753,3	2839,6

Habiéndose descrito así la invención, será obvio que la misma puede variarse de muchos modos y se considera que todas dichas modificaciones se incluyen en el alcance de la invención definida por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. El uso de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio como un agente para mejorar las propiedades organolépticas de una composición farmacéutica en polvo que comprende carbonato de sevelámero.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende el 10 - 12 % en peso de carboximetilcelulosa de sodio.
- 10 3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la composición se obtiene combinando celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio con partículas de carbonato de sevelámero.
4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la relación entre el carbonato de sevelámero y la mezcla en la combinación es de 1:0,04 a 1:0,10 (p/p).
- 15 5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la relación entre el carbonato de sevelámero y la mezcla en la combinación es 1:0,06 (p/p).
- 20 6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que las partículas de carbonato de sevelámero cumplen al menos con dos de estos tres criterios de distribución del tamaño de partículas:  $d_{10}$  de al menos 30 micrómetros,  $d_{50}$  de al menos 60 micrómetros y  $d_{90}$  de al menos 120 e inferior a 180 micrómetros.
- 25 7. Una composición en polvo para suspensión oral de carbonato de sevelámero que comprende 100 partes en peso de carbonato de sevelámero y 4-10 partes en peso de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio.
- 30 8. Una composición en polvo para suspensión oral según la reivindicación 7, en la que la cantidad relativa de carboximetilcelulosa de sodio en la mezcla es del 10 al 12 % en peso.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en la que la población de partículas de carbonato de sevelámero en la composición cumple al menos con dos de estos tres criterios de distribución del tamaño de partículas:  $d_{10}$  de al menos 30 micrómetros,  $d_{50}$  de al menos 60 micrómetros y  $d_{90}$  de al menos 120 e inferior a 180 micrómetros.
- 35 10. Una forma de dosificación en bolsita que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde dicha forma de dosificación comprende de 0,5 a 3,0 g de carbonato de sevelámero, calculados en una base anhidra.
- 40 11. Una forma de dosificación en bolsita que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde dicha forma de dosificación comprende 1,6 g de carbonato de sevelámero, calculados en una base anhidra.
12. Una forma de dosificación en bolsita que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en la que dicha forma de dosificación comprende 2,4 g de carbonato de sevelámero, calculados en una base anhidra.