

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 149**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C01G 49/00 (2006.01)
C01F 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2007 E 07705074 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 1993514**

54 Título: **Material granular que comprende aglutinantes de fosfato inorgánicos insolubles en agua**

30 Prioridad:

31.01.2006 GB 0601899
28.02.2006 GB 0603984

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

18.03.2016

73 Titular/es:

CYTOCHROMA DEVELOPMENT INC. (100.0%)
Suite 100, One Financial Place, Lower Collymore
Rock
Saint Michael, BB

72 Inventor/es:

PENNELL, RUTH DIANE;
NEWTON, MAURICE SYDNEY;
MORRISON, JAMES DAVID;
TOFT, ALEXIS JOHN y
RHODES, NIGEL PETER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 564 149 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

Material granular que comprende aglutinantes de fosfato inorgánicos insolubles en agua

5 Campo

La presente invención se refiere a gránulos que contienen sólidos inorgánicos insolubles en agua, particularmente compuestos de metal mixto, que tienen actividad farmacéutica como aglutinantes de fosfato. También se extiende a métodos de fabricación de los gránulos y a su uso en dosis unitarias para la administración oral.

10

Antecedentes

Diversas dolencias pueden dar lugar a altas concentraciones de fosfato en sangre en animales, particularmente animales de sangre caliente tales como los seres humanos. Esto puede conducir a una serie de problemas fisiológicos tales como la deposición de fosfato de calcio.

15

En pacientes con insuficiencia renal que están siendo tratados por hemodiálisis periódica, las concentraciones de fosfato en plasma sanguíneo pueden aumentar de manera espectacular, y dicha afección, conocida como hiperfosfatemia, puede dar lugar a la deposición de fosfato de calcio en los tejidos blandos. Los niveles de fosfato en plasma se pueden reducir mediante la ingesta oral de aglutinantes de fosfato inorgánicos y orgánicos.

20

Las clases de aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos se desvelan en el documento WO 99/15189. Estos incluyen sulfatos inorgánicos tratados con álcalis tales como sulfato de calcio, y compuestos metálicos mixtos que están sustancialmente exentos de aluminio y que tienen una capacidad de unión al fosfato de al menos el 30 % en peso del peso total del fosfato presente, en un intervalo de pH de 2 a 8, medida mediante el ensayo de unión al fosfato descrito en dicho documento. Los sólidos inorgánicos son insolubles en agua y están destinados principalmente a la administración oral.

25

El documento WO 91/18835 desvela un material sintético de permanganato de doble capa que incluye un material sintético de hidróxido de doble capa modificado de modo que el anión de permanganato está incluido hasta un nivel superior al aproximadamente 20 % de la capacidad teórica de intercambio de aniones del material de hidróxido en sus intersticios. Dicho documento enseña que la inclusión de agua en un microgránulo que comprende el material sintético de permanganato de doble capa es desventajosa, porque el ión de permanganato se lixivia del material en presencia de agua, reduciendo así la capacidad de sorción de etileno del material de permanganato de doble capa.

30

Por lo general, dichos compuestos de metales mixtos pueden contener hierro (III) y al menos uno de entre magnesio, calcio, lantano y cerio. Preferentemente, también contienen al menos uno de entre aniones de hidroxilo y de carbonato y, opcionalmente, además, al menos uno de entre sulfato, cloruro y óxido.

35

Los compuestos de metales mixtos tales como los descritos en el documento WO 99/15189 presentan determinados problemas en la formulación de las dosis unitarias que los contienen. En parte, estos problemas surgen por el hecho de que los compuestos han de ser dosificados en cantidades relativamente grandes. Esto significa que, para que una dosis unitaria sea de un tamaño que no dificulte demasiado la deglución, ayudando a la conformidad del paciente, el nivel de inclusión del principio activo tiene que ser muy alto, dejando muy poco espacio de formulación para los excipientes.

40

45

Existe la necesidad de dosis unitarias que contengan dichos aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos que incluyan altos niveles de principio farmacéuticamente activo, pero que mantengan la integridad física y la estabilidad en el almacenamiento. También existe la necesidad de que dichas dosis unitarias se deshagan para liberar el aglutinante de fosfato inorgánico sólido en el estómago y para dar unión rápida al fosfato, pero que no se deshagan en exceso en la boca ni en el esófago, generando un sabor desagradable y la posible falta de conformidad por parte del paciente. También existe la necesidad de vías de procesamiento para la formación de los aglutinantes de fosfato inorgánicos sólidos en dosis unitarias sin los problemas causados por una mala fluidez del material, pero sin obstaculizar de manera excesiva la velocidad de unión del fosfato para el material.

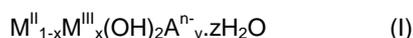
50

55

Sumario de la invención

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención proporciona un material granular que comprende (i) al menos el 50 % en peso basado en el peso del material granular de compuesto de metal mixto insoluble en agua sólido capaz de unirse al fosfato de fórmula (I):

60



en la que M^{II} es al menos uno de entre magnesio, calcio, lantano y cerio; M^{III} es al menos hierro (III); A^{n-} es al menos un anión de valencia n; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, y $0 \leq z \leq 10$; (ii) del 3 al 10 % en peso basado en el peso del material granular de agua no ligada químicamente; y (iii) no más del 47 % en peso basado en el peso del material granular de excipiente.

65

Un segundo aspecto de la invención proporciona una dosis unitaria para la administración oral que comprende una cápsula resistente al agua que contiene gránulos de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

5 Un tercer aspecto de la invención proporciona una dosis unitaria para la administración oral que comprende un comprimido compactado de gránulos de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Preferentemente, el comprimido está recubierto con un recubrimiento resistente al agua.

10 El compuesto inorgánico insoluble en agua sólido capaz de unirse al fosfato se denomina en el presente documento "aglutinante de fosfato inorgánico" o "aglutinante".

15 Las referencias del presente documento a "gránulos" se aplican igualmente al "material granular" de la presente invención.

20 Se ha encontrado que, sorprendentemente, para el uso de dichos gránulos en dosis unitarias, el nivel de agua es fundamental en el mantenimiento de la integridad física de los gránulos y de las dosis unitarias preparadas a partir de los gránulos durante el almacenamiento. Los niveles correctos de agua proporcionan una buena unión al fosfato cuando se ingieren los gránulos, sin la disgregación excesiva de los gránulos o de los comprimidos formados a partir de los gránulos en la boca. También se ha encontrado que dichos gránulos se unen al fosfato rápidamente.

25 También se ha encontrado que al proporcionar el compuesto de fórmula I en una forma granular en lugar de en forma de polvo, se resuelven los problemas de fluidez de los polvos y los problemas de estabilidad de almacenamiento de los comprimidos a base de polvo, mientras que se mantienen las ventajas de dichos sistemas con respecto a la rápida disgregación. El tamaño de partícula fina, por ejemplo, como el encontrado en los polvos, da lugar a una fluidez muy baja del polvo, dando lugar a una baja compresión de los comprimidos (comprimidos demasiado blandos y no homogéneos), una baja estabilidad de almacenamiento y problemas de carga en los equipos. Sorprendentemente, se ha encontrado que aumentando primero el tamaño de partícula de las partículas finamente divididas mediante la granulación de la mezcla de compuesto de fórmula I con excipientes, secando los gránulos hasta un contenido de humedad controlada y volviendo a reducir el tamaño de los gránulos de nuevo hasta partículas divididas más finamente (tales como la distribución de tamaño de partícula "pequeño" de la Tabla 7), se pueden obtener gránulos de unión al fosfato adecuados sin la necesidad de aumentar de manera sustancial los niveles de excipientes y permitiendo a la vez el funcionamiento de las máquinas de compresión de comprimidos comúnmente capaces de hacerlo a velocidades de producción comerciales (por ejemplo, de 10.000 a 150.000 comprimidos/hora) y la compresión en un comprimido de forma adecuada de un tamaño compacto que no sea demasiado difícil de tragar. Por el contrario, las formulaciones de comprimidos normales tales como las desveladas en el documento US4415555 o en el documento US4629626 de Miyata *et al* de materiales de hidrotalcita dieron lugar a formulaciones que comprendían menos del 50 % del compuesto activo y/o que requerían el tratamiento hidrotérmico de la hidrotalcita para aumentar la estabilidad de almacenamiento de los comprimidos.

35 El contenido de agua de los gránulos de la presente invención se expresa en términos del contenido de agua no ligada químicamente en los gránulos. Por lo tanto, esta agua no ligada químicamente excluye el agua ligada químicamente. El agua ligada químicamente también se puede denominar agua estructural.

40 La cantidad de agua no ligada químicamente se determina mediante la pulverización de los gránulos, el calentamiento a 105 °C durante 4 horas y la medición inmediata de la pérdida de peso. A continuación, se puede calcular el equivalente en peso del agua no ligada químicamente expulsada como un porcentaje en peso de los gránulos.

45 Se ha encontrado que, si la cantidad de agua no ligada químicamente es inferior al 3 % en peso de los gránulos, los comprimidos formados a partir de los gránulos se vuelven frágiles y pueden romperse fácilmente. Si la cantidad de agua no ligada químicamente es superior al 10 % en peso de los gránulos, el tiempo de disgregación de los gránulos y de los comprimidos preparados a partir de los gránulos aumenta, con una reducción asociada de la velocidad de unión al fosfato, y la estabilidad de almacenamiento del comprimido o de los gránulos se vuelve inaceptable conduciendo a que se desmenucen en el almacenamiento.

50 La expresión "aglutinante de fosfato insoluble en agua" pretende significar que el aglutinante tiene una solubilidad en agua destilada a 25 °C de 0,5 g/litro o inferior, preferentemente de 0,1 g/litro o inferior, más preferentemente de 0,05 g/litro o inferior.

55 La cápsula resistente al agua del segundo aspecto de la invención es adecuadamente una cápsula de gelatina dura. Para la cápsula resistente al agua, "resistente al agua" pretende significar que, en almacenamiento durante 4 semanas a 40 °C y 70 % de humedad relativa, la captación de agua de la dosis unitaria (es decir, la cápsula que contiene los gránulos del primer aspecto de la invención), debido al cambio en el contenido de humedad, es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso de la dosis unitaria. Dichas cápsulas tienen la ventaja de ayudar a estabilizar el contenido de humedad de los gránulos en almacenamiento.

60 Los comprimidos del tercer aspecto de la invención tienen preferentemente un recubrimiento resistente al agua para inhibir la entrada de humedad en el comprimido o la pérdida de humedad del comprimido durante el almacenamiento. Sin embargo, el recubrimiento resistente al agua debe permitir la disgregación del comprimido

después de un tiempo adecuado tras la ingestión, de modo que el aglutinante de fosfato inorgánico sólido pueda ser eficaz en el intestino del paciente. La expresión "resistente al agua" pretende significar que, en almacenamiento durante 4 semanas a 40 °C y 70 % de humedad relativa, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del comprimido recubierto. En un aspecto preferido, "resistente al agua" pretende significar que, en almacenamiento durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del comprimido recubierto. En un aspecto preferido adicional, "resistente al agua" pretende significar que, en almacenamiento durante 12 meses a 30 °C y 65 % de humedad relativa, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del comprimido recubierto. En un aspecto preferido, "resistente al agua" pretende significar que, en el almacenamiento durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del comprimido recubierto.

Descripción detallada y realizaciones preferidas

Aglutinantes de fosfato

La expresión "unión de iones fosfato" pretende significar que los iones fosfato se eliminan de la solución y se inmovilizan en la estructura atómica del aglutinante de fosfato sólido inorgánico insoluble en agua.

Los sólidos inorgánicos insolubles en agua adecuados para la unión de iones fosfato de la solución (también denominados de aquí en adelante aglutinantes de fosfato inorgánicos o aglutinantes por razones de brevedad) se desvelan, por ejemplo, en el documento WO 99/15189, e incluyen sulfatos tales como sulfato de calcio, que han sido tratados con álcalis, mezclas de diferentes sales metálicas y compuestos metálicos mixtos como se describe a continuación. Los sólidos inorgánicos insolubles en agua preferidos para su uso como aglutinantes de fosfato en los comprimidos de la invención son compuestos metálicos mixtos.

Debido a su insolubilidad en agua, se prefiere que los aglutinantes de fosfato inorgánicos usados en los comprimidos de la invención estén en forma de partículas finamente divididas, de modo que se proporcione una superficie adecuada sobre la que pueda tener lugar la unión o inmovilización de los fosfatos. Adecuadamente, las partículas de aglutinantes de fosfato inorgánicos tienen un diámetro medio de partícula por peso (d_{50}) de 1 a 20 micrómetros, preferentemente de 2 a 11 micrómetros. Preferentemente, las partículas de aglutinantes de fosfato inorgánicos tienen un d_{90} (es decir, el 90 % en peso de las partículas tiene un diámetro inferior al valor de d_{90}) de 100 micrómetros o inferior.

Aglutinantes de metales mixtos

La presente invención proporciona un material granular que comprende (i) al menos el 50 % en peso basado en el peso del material granular de compuesto de metal mixto sólido capaz de unirse al fosfato de fórmula (I):



en la que M^{II} es al menos uno de entre magnesio, calcio, lantano y cerio; M^{III} es al menos hierro (III); A^{n-} es al menos un anión de valencia n ; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, y $0 \leq z \leq 10$; (ii) del 3 al 10 % en peso basado en el peso del material granular de agua no ligada químicamente; y (iii) no más del 47 % en peso basado en el peso del material granular de excipiente. La presente invención proporciona además una dosis unitaria para la administración oral que comprende una cápsula resistente al agua que contiene el material granular. La presente invención proporciona además una dosis unitaria para la administración oral que comprende un comprimido compactado del material granular. Preferentemente, el comprimido está recubierto con un recubrimiento resistente al agua.

En un aspecto preferido, $0,1 < x$, tal como $0,2 < x$, $0,3 < x$, $0,4 < x$ o $0,5 < x$. En un aspecto preferido, $0 < x \leq 0,5$. Se entenderá que $x = [M^{III}]/([M^{II}] + [M^{III}])$, donde $[M^{II}]$ es el número de moles de M^{II} por mol de compuesto de fórmula I y $[M^{III}]$ es el número de moles de M^{III} por mol de compuesto de fórmula I.

En un aspecto preferido, $0 < y \leq 1$. Preferentemente, $0 < y \leq 0,8$. Preferentemente, $0 < y \leq 0,6$. Preferentemente, $0 < y \leq 0,4$. Preferentemente, $0,05 < y \leq 0,3$. Preferentemente, $0,05 < y \leq 0,2$. Preferentemente, $0,1 < y \leq 0,2$. Preferentemente, $0,15 < y \leq 0,2$.

En un aspecto preferido, $0 \leq z \leq 10$. Preferentemente, $0 \leq z \leq 8$. Preferentemente, $0 \leq z \leq 6$. Preferentemente, $0 \leq z \leq 4$. Preferentemente, $0 \leq z \leq 2$. Preferentemente, $0,1 \leq z \leq 2$. Preferentemente, $0,5 \leq z \leq 2$. Preferentemente, $1 \leq z \leq 2$. Preferentemente, $1 \leq z \leq 1,5$. Preferentemente, $1 \leq z \leq 1,4$. Preferentemente, $1,2 \leq z \leq 1,4$. Preferentemente, z es aproximadamente 1,4.

Preferentemente, $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$ y $0 \leq z \leq 10$.

ES 2 564 149 T3

Se apreciará que cada uno de los valores preferidos de x, y y z se puede combinar. Por lo tanto, en el presente documento, se desvela específicamente cada combinación de cada uno de los valores que figura en la siguiente tabla, y se puede proporcionar mediante la presente invención.

x	y	z
$0,1 < x$	$0 < y \leq 0,8$	$0 \leq z \leq 10$
$0,2 < x$	$0 < y \leq 0,6$	$0 \leq z \leq 8$
$0,3 < x$	$0 < y \leq 0,4$	$0 \leq z \leq 6$
$0,4 < x$	$0,05 < y \leq 0,3$	$0 \leq z \leq 4$
$0,5 < x$	$0,05 < y \leq 0,2$	$0 \leq z \leq 2$
$0 < x \leq 0,67$	$0,1 < y \leq 0,2$	$0,1 \leq z \leq 2$
$0 < x \leq 0,5$	$0,15 < y \leq 0,2$	$0,5 \leq z \leq 2$
		$1 \leq z \leq 2$
		$1 \leq z \leq 1,5$
		$1 \leq z \leq 1,4$
		$1,1 \leq z \leq 1,4$

5 En la fórmula anterior (I), cuando A representa más de un anión, la valencia (n) de cada uno puede variar. " $\sum ny$ " significa la suma del número de moles de cada anión multiplicado por su respectiva valencia.

10 En la fórmula (I), M^{II} es al menos uno entre magnesio, calcio, lantano y cerio. Entre ellos, se prefiere especialmente el Mg. M^{III} es al menos hierro (III). En el presente documento, (II) significa un metal en un estado divalente y (III) significa un metal en un estado trivalente.

15 A^{n-} se selecciona preferentemente entre uno o más de carbonato, hidroxicarbonato, oxo-aniones (por ejemplo, nitratos, sulfato), anión de complejo metálico (por ejemplo, ferrocianuro), polioxo-metalatos, aniones orgánicos, haluro, hidróxido y mezclas de los mismos. Entre ellos, se prefiere especialmente el carbonato.

20 Preferentemente, el compuesto comprende menos de 200 g/kg de aluminio, más preferentemente menos de 100 g/kg, incluso más preferentemente menos de 50 g/kg expresados en peso de metal de aluminio por peso del compuesto.

Más preferentemente, solo hay presentes niveles bajos de aluminio tales como menos de 10 g/kg, preferentemente menos de 5 g/kg.

25 Incluso más preferentemente, el compuesto está exento de aluminio (Al). La expresión "exento de aluminio" pretende significar que el material denominado "exento de aluminio" comprende menos de 1 g/kg, más preferentemente menos de 500 mg/kg, incluso más preferentemente menos de 200 mg/kg, lo más preferentemente menos de 120 mg/kg expresados en peso de aluminio elemental por peso del compuesto.

30 El compuesto contiene hierro (III) y al menos uno de entre magnesio, calcio, lantano o cerio, más preferentemente al menos uno de entre magnesio, lantano o cerio, y lo más preferentemente magnesio.

Preferentemente, el compuesto comprende menos de 100 g/kg de calcio, más preferentemente menos de 50 g/kg, incluso más preferentemente menos de 25 g/kg expresados como peso de calcio elemental por peso del compuesto.

35 Más preferentemente, solo hay presentes niveles bajos de calcio tal como menos de 10 g/kg, preferentemente menos de 5 g/kg.

40 Incluso más preferentemente, el compuesto está exento de calcio. La expresión "exento de calcio" pretende significar que el material denominado "exento de calcio" comprende menos de 1 g/kg, más preferentemente menos de 500 mg/kg, incluso más preferentemente menos de 200 mg/kg, y lo más preferentemente menos de 120 mg/kg expresados en peso de calcio elemental por peso del material.

Preferentemente, el compuesto aglutinante está exento de calcio y exento de aluminio.

45 La dosis unitaria final, que comprende gránulos y cualquier otro material que compone la dosis unitaria final, en su conjunto, también está preferentemente exenta de aluminio y/o, preferentemente, exenta de calcio, usando las definiciones detalladas anteriormente.

50 Preferentemente, el compuesto metálico mixto sólido comprende al menos un material que es un hidróxido de doble capa (LDH). Más preferentemente, el compuesto de metal mixto de fórmula (I) es un hidróxido de doble capa. Como se usa en el presente documento, la expresión "hidróxido de doble capa" se usa para designar hidróxidos lamelares sintéticos o naturales con dos tipos diferentes de cationes metálicos en las capas principales y dominios interlaminares que contienen especies aniónicas. Esta amplia familia de compuestos también se denomina a veces

arcillas aniónicas, en comparación con las arcillas catiónicas más habituales, cuyos dominios interlaminares contienen especies catiónicas. Los LDH también se han publicado como compuestos de tipo hidrotalcita por referencia a uno de los politipos del correspondiente mineral a base de [Mg-Al].

5 Un compuesto de metal mixto particularmente preferido contiene al menos uno de entre iones de carbonato e iones de hidroxilo.

Un compuesto particularmente preferido contiene como M^{II} y M^{III} , magnesio y hierro (III), respectivamente.

10 El compuesto o los compuestos metálicos mixtos sólidos se pueden fabricar convenientemente mediante la precipitación conjunta en una solución, por ejemplo, como se describe en el documento WO 99/15189, seguida de la centrifugación o la filtración, y a continuación, el secado, la molienda y el tamizado. Entonces, se vuelve a humedecer el compuesto de metal mixto como parte del proceso de granulación en húmedo, y los gránulos resultantes se secan en un lecho fluido. El grado de secado en el lecho fluido se usa para establecer el contenido de agua deseado del comprimido final.

15 Como alternativa, el compuesto de metal mixto se puede formar mediante el calentamiento de una mezcla íntima de sales de metales individuales finamente divididas a una temperatura mediante la que se puede producir la reacción sólido-sólido, lo que lleva a la formación del compuesto de metal mixto.

20 El compuesto de metal mixto sólido de fórmula (I) se puede calcinar por calentamiento a temperaturas por encima de 200 °C para reducir el valor de z de la fórmula. En este caso, puede ser necesario añadir agua tras la calcinación y antes de la incorporación del compuesto de metal mixto sólido en los gránulos con el fin de conseguir el contenido de agua no ligada químicamente deseado de los gránulos.

25 Los expertos en la materia apreciarán que el agua proporcionada por zH_2O de la fórmula (I) puede proporcionar parte del 3 al 10 % en peso de agua no unida químicamente (basándose en el peso del material granular). El experto en la materia puede determinar fácilmente el valor de z basado en técnicas químicas convencionales. Una vez que se ha proporcionado el material de la presente invención, entonces también se puede determinar fácilmente la cantidad de agua no ligada químicamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento.

30 "Compuesto de metal mixto" pretende significar que la estructura atómica del compuesto incluye los cationes de al menos dos metales diferentes distribuidos uniformemente a través de su estructura. La expresión "compuesto de metal mixto" no incluye mezclas de cristales de dos sales, en las que cada tipo de cristal solo incluye un catión metálico. Por lo general, los compuestos de metal mixto proceden de la precipitación conjunta de la solución de diferentes compuestos metálicos individuales, en contraste con una mezcla física sólida sencilla de 2 sales de metales individuales diferentes. Los compuestos de metal mixto como se usan en el presente documento incluyen compuestos del mismo tipo de metal, pero con el metal en dos estados de valencia diferentes, por ejemplo, Fe (II) y Fe (III), así como compuestos que contienen más de 2 tipos de metales diferentes en un compuesto.

35 El compuesto de metal mixto también puede comprender material amorfo (no cristalino). El término "amorfo" pretende significar cualquiera de las fases cristalinas que tienen tamaños de cristalitas por debajo de los límites de detección de técnicas de difracción de rayos X, o fases cristalinas que tienen algún grado de ordenamiento, pero que no presentan un patrón de difracción cristalina y/o verdaderos materiales amorfos que presentan un orden de corto alcance, y no un orden de largo alcance.

40 El compuesto de fórmula I se forma preferentemente sin envejecimiento o tratamiento hidrotérmico para evitar que los cristales del compuesto crezcan de tamaño y para mantener un área superficial alta sobre la que se pueda producir la unión al fosfato. El compuesto no envejecido de fórmula I también se mantiene preferentemente en una forma de tamaño de partícula fino durante la vía posterior a la síntesis para mantener una buena unión al fosfato.

UNIÓN AL FOSFATO

45 Cualquier referencia en el presente documento a la capacidad de unión al fosfato significa la capacidad de unión al fosfato determinada mediante el siguiente método, a menos que se especifique lo contrario.

50 Se preparan 40 mmol/litro de solución de fosfato de sodio (pH 4) y se tratan con el aglutinante de fosfato. A continuación, se diluye la solución filtrada de la solución de fosfato tratada y se analiza mediante ICP-OES para determinar el contenido de fósforo.

55 Los reactivos usados para este método son: fosfato diácido de sodio monohidratado (BDH, grado AnalaRTM), ácido clorhídrico 1 M, (agua AnalaRTM), solución de fósforo convencional (10.000 µg/ml, Romil Ltd), cloruro de sodio (BDH).

60 Los aparatos específicos usados son: incubadora de hibridación Rolling o equivalente (Grant Boekal HIW7), tubos de recogida de sangre de 10 ml, tubos reutilizables con tapón de rosca Nalgene (30 ml/50 ml), jeringas desechables

ES 2 564 149 T3

de 10 ml, filtro para jeringa de un solo uso de 0,45 µm, ICP-OES (espectrómetro de emisión óptica de plasma de acoplamiento inductivo).

5 Se prepara solución de fosfato pesando 5,520 g (\pm 0,001 g) de fosfato diácido de sodio seguido de la adición de agua Analara™ y la transferencia a un matraz aforado de 1l.

10 A continuación, se añade al matraz aforado de 1 litro HCl 1 M gota a gota para ajustar el pH a pH 4 (\pm 0,1), mezclando entre las adiciones. Entonces, se completa el volumen exactamente hasta un litro con agua Analara™ y se mezcla a fondo.

Se prepara solución de NaCl pesando con precisión 5,85 g (\pm 0,02 g) de NaCl y transfiriendo cuantitativamente a un matraz aforado de 1 l, tras lo que se completa el volumen con agua Analara™ y se mezcla a fondo.

15 Los patrones de calibración se preparan pipeteando en matraces aforados de 100 ml las siguientes soluciones:

Matraz n.º	1	2	3	4
Identificación	Blanco	Patrón 1	Patrón 2	Patrón 3
Solución de NaCl	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Patrón de P 10.000 ppm	0 ml	4 ml (400 ppm)	2 ml (200 ppm)	1 ml (100 ppm)

20 A continuación, se preparan las soluciones hasta el volumen con agua Analara™ y se mezclan a fondo. Estas soluciones se usan como patrones de calibración para el aparato de ICP-OES. Entonces, se preparan las muestras de aglutinante de fosfato de acuerdo con el procedimiento descrito de aquí en adelante y se miden por ICP-OES. Los resultados de la ICP-OES se expresan inicialmente en ppm, pero se pueden convertir en mmol usando la ecuación: $\text{mmol} = (\text{lectura de ICP-OES en ppm/peso molecular del analito}) \times 4$ (factor de dilución).

25 Se disponen las alícuotas de cada muestra de ensayo, conteniendo cada alícuota 0,5 g del aglutinante de fosfato, en tubos de tapón de rosca Nalgene de 30 ml. Si la muestra de ensayo es una dosis unitaria que comprende 0,5 g del aglutinante de fosfato, se puede usar como tal. Todas las muestras se preparan por duplicado. Se pipetea alícuotas de 12,5 ml de la solución de fosfato en cada uno de los tubos de tapón de rosca que contienen las muestras de ensayo y se pone el tapón de rosca. Se colocan los tubos preparados en la incubadora Roller previamente calentada a 37 °C y se centrifuga a toda velocidad durante un tiempo fijo, tal como 30 minutos (otras veces se pueden usar como se muestra en los ejemplos). Después, se retiran las muestras de la incubadora Roller, se filtran a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm y se transfieren 2,5 ml de filtrado a un tubo de recogida de sangre, se pipetea 7,5 ml de agua Analara™ en cada alícuota de 2,5 ml, y se mezcla a fondo. A continuación, se analizan las soluciones en el ICP-OES. La capacidad de unión al fosfato se determina por:

35
$$\text{Unión al fosfato (\%)} = 100 - (T/S \times 100)$$

donde

T = valor del analito para el fosfato en solución tras la reacción con aglutinante de fosfato.

S = valor del analito para el fosfato en solución antes de la reacción con aglutinante de fosfato.

40 Adecuadamente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los gránulos de la presente invención proporcionan una capacidad de unión al fosfato para el material, medida mediante el método anterior, de al menos el 30 % después de 30 minutos, preferentemente de al menos el 30 % después de 10 minutos, más preferentemente de al menos el 30 % después de 5 minutos. Preferentemente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tienen una capacidad de unión al fosfato, medida mediante el método anterior, de al menos el 40 % después de 30 minutos, preferentemente de al menos el 30 % después de 10 minutos, más preferentemente de al menos el 30 % después de 5 minutos. Todavía más preferentemente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tienen una capacidad de unión al fosfato, medida mediante el método anterior, de al menos el 50 % después de 30 minutos, preferentemente de al menos el 30 % después de 10 minutos, más preferentemente de al menos el 30 % después de 5 minutos.

El pH de la medición de unión al fosfato se puede variar mediante el uso de la adición de solución de NaOH o HCl 1 M. La medición se puede usar entonces para evaluar la capacidad de unión al fosfato a diferentes valores de pH.

55 Adecuadamente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tienen una capacidad de unión al fosfato a un pH de 3 a 6, preferentemente a un pH de 3 a 9, más preferentemente a un pH de 3 a 10, lo más preferentemente a un pH de 2 a 10, medida mediante el método anterior, de al menos el 30 % después de 30 minutos, preferentemente de al menos el 30 % después de 10 minutos, más preferentemente de al menos el 30 % después de 5 minutos.

60 Preferentemente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tienen una capacidad de unión al fosfato a un pH de 3 a 4, preferentemente de 3 a 5, más

preferentemente de 3 a 6, medida mediante el método anterior, de al menos el 40 % después de 30 minutos, preferentemente de al menos el 40 % después de 10 minutos, más preferentemente de al menos el 40 % después de 5 minutos.

5 Aún más preferentemente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tienen una capacidad de unión al fosfato a un pH de 3 a 4, preferentemente de 3 a 5, más preferentemente de 3 a 6, medida mediante el método anterior, de al menos el 50 % después de 30 minutos, preferentemente de al menos el 50 % después de 10 minutos, más preferentemente de al menos el 50 % después de 5 minutos.

10 Se entenderá que es deseable tener una alta capacidad de unión al fosfato en un intervalo de pH lo más amplio posible.

15 Un método alternativo para expresar la capacidad de unión al fosfato usando el método descrito anteriormente consiste en expresar el fosfato unido por el aglutinante en mmol de fosfato unido por gramo de aglutinante.

Usando dicha descripción para la unión al fosfato, lo adecuado es que los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tengan una capacidad de unión al fosfato a un pH de 3 a 6, preferentemente a un pH de 3 a 9, más preferentemente a un pH de 3 a 10, lo más preferentemente a un pH de 2 a 10, medida mediante el método anterior, de al menos 0,3 mmol/g después de 30 minutos, preferentemente de al menos 0,3 mmol/g después de 10 minutos, más preferentemente de al menos 0,3 mmol/g después de 5 minutos. Preferentemente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tienen una capacidad de unión al fosfato a un pH de 3 a 4, preferentemente de 3 a 5, más preferentemente de 3 a 6, medida mediante el método anterior de al menos 0,4 mmol/g después de 30 minutos, preferentemente de al menos 0,4 mmol/g después de 10 minutos, más preferentemente de al menos 0,4 mmol/g después de 5 minutos. Incluso más preferentemente, los aglutinantes de fosfato sólidos inorgánicos insolubles en agua usados en los comprimidos de la presente invención tienen una capacidad de unión al fosfato a un pH de 3 a 4, preferentemente de 3 a 5, más preferentemente de 3 a 6, medida mediante el método anterior de al menos 0,5 mmol/g después de 30 minutos, preferentemente de al menos 0,5 mmol/g después de 10 minutos, más preferentemente de al menos 0,5 mmol/g después de 5 minutos.

GRÁNULOS

35 Los gránulos de la presente invención comprenden al menos el 50 %, preferentemente al menos el 60 %, más preferentemente al menos el 70 % y lo más preferentemente al menos el 75 % en peso de aglutinante de fosfato inorgánico.

40 Los gránulos de la presente invención comprenden del 3 al 10 % en peso de agua no ligada químicamente, preferentemente del 5 al 10 % en peso.

45 El resto de los gránulos comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable para el aglutinante de fosfato, principalmente un excipiente o una mezcla de excipientes, que proporciona el equilibrio de los gránulos. Por consiguiente, los gránulos pueden comprender no más del 47 % en peso de excipiente. Preferentemente, los gránulos comprenden del 5 al 47 % en peso de excipiente, más preferentemente del 10 al 47 % en peso de excipiente, más preferentemente del 15 al 47 % en peso de excipiente.

TAMAÑO DEL GRÁNULO

50 Adecuadamente, al menos el 95 % en peso de los gránulos tiene un diámetro de menos de 1.180 micrómetros medido por tamizado.

Preferentemente, al menos el 50 % en peso de los gránulos tiene un diámetro inferior a 710 micrómetros medido por tamizado.

55 Más preferentemente, al menos el 50 % en peso de los gránulos tiene un diámetro de 106 a 1.180 micrómetros, preferentemente de 106 a 500 micrómetros.

Incluso más preferentemente, al menos el 70 % en peso de los gránulos tiene un diámetro de 106 a 1.180 micrómetros, preferentemente de 106 a 500 micrómetros.

60 Preferentemente, el diámetro medio de partícula por peso de los gránulos es de 200 a 400 micrómetros.

65 Los gránulos de mayor tamaño pueden conducir a la unión al fosfato inaceptablemente lenta. Una proporción demasiado alta de gránulos inferiores a 106 micrómetros de diámetro puede dar lugar al problema de la baja fluidez de los gránulos. Preferentemente, al menos el 50 % en peso de los gránulos tiene un diámetro superior a 106 micrómetros, medido por tamizado, más preferentemente al menos del 80 % en peso.

INGREDIENTES DE LOS GRÁNULOS

Los excipientes adecuados que se pueden incluir en los gránulos incluyen diluyentes sólidos convencionales tales como, por ejemplo, lactosa, almidón o talco, así como materiales derivados de proteínas animales o vegetales tales como las gelatinas, dextrinas y proteínas de soja, trigo y semillas de psyllium; gomas tales como acacia, guar, agar y xantano; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosas; carragenanos; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; complejos de polipéptido/proteína o polisacárido tales como complejos de gelatina-acacia; azúcares tales como manitol, dextrosa, galactosa y trehalosa; azúcares cíclicos tales como ciclodextrina; sales inorgánicas tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicatos de aluminio; y aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono tales como una glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina.

En el presente documento, el término excipiente también incluye componentes auxiliares tales como estructurantes o adhesivos de comprimidos, disgregantes o agentes de hinchamiento.

Los estructurantes adecuados para comprimidos incluyen acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, kaltodextrina, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, alginato sódico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes adecuados incluyen disgregantes reticulados. Por ejemplo, los disgregantes adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular, carboximetilamida, copolímero de divinilbenceno y metacrilato de potasio, polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona reticulada (PVP) y alcoholes polivinílicos de alto peso molecular.

La polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crosopovidona, disponible, por ejemplo, como Kollidon CL-MTM de BASF) es un excipiente especialmente preferido para su uso en los comprimidos de la invención. Adecuadamente, los gránulos de los comprimidos de la invención comprenden del 1 al 15 % en peso de polivinilpirrolidona reticulada, preferentemente del 1 al 10 %, más preferentemente del 2 al 8 %. Preferentemente, la polivinilpirrolidona reticulada tiene un tamaño medio de partícula por peso d_{50} , previo a la granulación, inferior a 50 micrómetros (es decir, la denominada PVP reticulada de tipo B). Dicho material también se conoce como crosopovidona micronizada. Se ha encontrado que la polivinilpirrolidona reticulada a estos niveles conduce a una buena disgregación del comprimido, pero con menor inhibición de la unión al fosfato del aglutinante de fosfato inorgánico en comparación con algunos otros excipientes. Los tamaños preferidos para la polivinilpirrolidona reticulada dan una aspereza y una dureza reducidas de las partículas formadas cuando se desintegran los comprimidos.

Otro excipiente preferido para su uso en los gránulos de los comprimidos de la invención es el almidón pregelatinizado (también conocido como almidón pregelificado). Preferentemente, los gránulos comprenden del 5 al 20 % en peso de almidón pregelificado, más preferentemente del 10 a 20 %, incluso más preferentemente del 12 al 18 % en peso. El almidón pregelatinizado en estos niveles mejora la durabilidad y la cohesión de los comprimidos sin impedir la disgregación ni la unión al fosfato de los comprimidos en uso. Lo adecuado es que el almidón pregelatinizado esté totalmente pregelatinizado, con un contenido de humedad del 1 al 15 % en peso y un diámetro medio de partícula por peso de 100 a 250 micrómetros. Un material adecuado es LycotabTM - un almidón de maíz totalmente pregelatinizado disponible en Roquette.

Se prefiere particularmente un excipiente combinado que incluya tanto almidón pregelatinizado como crosopovidona, ya que esta combinación de excipientes da la capacidad para formar de manera fiable comprimidos compactados de diversas formas, una buena homogeneidad de los gránulos y buenas características de disgregación de los gránulos de la invención.

Los gránulos también pueden comprender conservantes, agentes humectantes, antioxidantes, tensioactivos, agentes efervescentes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, modificadores del pH, edulcorantes o agentes enmascaradores del sabor. Los agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojo, negro y amarillo, y colorantes FD & C tales como azul FD & C n.º 2 y rojo FD & C n.º 40 disponibles en Ellis & Everard. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen sabor a menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva, y las combinaciones de los mismos. Los modificadores del pH adecuados incluyen carbonato ácido (es decir, bicarbonato) de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina. Los agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen carbonato ácido de sodio, resinas de intercambio de iones, compuestos de inclusión de ciclodextrina y adsorbatos. Los agentes humectantes adecuados incluyen laurilsulfato de sodio y docusato de sodio. Un agente efervescente o productor de gases adecuado es una mezcla de bicarbonato de sodio y ácido cítrico.

GRANULACIÓN

La granulación se puede realizar mediante un proceso que comprende las etapas de:

- i) mezclar el compuesto inorgánico insoluble en agua sólido capaz de unirse al fosfato con uno o más excipientes para producir una mezcla homogénea;
- ii) poner en contacto un líquido adecuado con la mezcla homogénea y mezclar en un granulador para formar gránulos húmedos;
- 5 iii) opcionalmente, pasar los gránulos húmedos a través de un tamiz para eliminar los gránulos de tamaño superior al tamaño del tamiz;
- iv) secar los gránulos húmedos para proporcionar gránulos secos;
- v) moler y/o tamizar los gránulos secos.

10 Adecuadamente, la granulación se realiza por granulación en húmedo, y comprende las etapas de:

- i) mezclar el aglutinante de fosfato sólido inorgánico con excipientes adecuados para producir una mezcla homogénea;
- ii) añadir un líquido adecuado a la mezcla homogénea y mezclar en un granulador para formar gránulos;
- 15 iii) opcionalmente, pasar los gránulos húmedos a través de un tamiz para retirar los gránulos de tamaño superior al tamaño del tamiz;
- iv) secar los gránulos;
- v) moler y tamizar los gránulos.

20 Los líquidos adecuados para la granulación incluyen agua, etanol y mezclas de los mismos. El agua es un líquido de granulación preferido.

25 Los gránulos se secan hasta los niveles de humedad deseados como se ha descrito anteriormente en el presente documento antes de su uso en la formación de comprimidos o la incorporación en una cápsula para su uso como una dosis unitaria.

LUBRICANTE

30 Antes de la formación de comprimidos con los gránulos en una composición de dosis unitaria, es preferible mezclar los gránulos con un lubricante o agente de deslizamiento de modo que haya un lubricante o deslizante distribuido por y entre los gránulos durante la compactación de los gránulos para formar comprimidos.

35 Por lo general, la cantidad óptima de lubricante requerida depende del tamaño de partícula del lubricante y de la superficie disponible de los gránulos. Los lubricantes adecuados incluyen sílice, talco, ácido esteárico, calcio o estearato de magnesio y estearil-fumarato de sodio, y mezclas de los mismos. Los lubricantes se añaden a los gránulos en una forma finamente dividida, normalmente sin partículas superiores a 40 micrómetros de diámetro (normalmente garantizadas por el tamizado). El lubricante se añade de forma adecuada a los gránulos a un nivel del 0,1 al 0,4 %, preferentemente del 0,2 al 0,3 % en peso de los gránulos. Los niveles inferiores pueden conducir a la adhesión u obstrucción del troquel de comprimidos, mientras que los niveles más altos pueden reducir la velocidad de unión al fosfato o dificultar la disgregación del comprimido. Se pueden usar sales de ácidos grasos como lubricantes, tales como calcio y/o estearato de magnesio. Un lubricante preferido se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio y mezclas de los mismos. Se ha encontrado que algunos lubricantes, tales como los ácidos grasos, conducen a la picadura y la pérdida de integridad en la capa de recubrimiento de los comprimidos. Se cree que esto puede surgir de la fusión parcial del lubricante cuando se seca la capa de recubrimiento. Por lo tanto, se prefiere que el lubricante tenga un punto de fusión superior a 55 °C.

COMPRIMIDOS

50 Los comprimidos del tercer aspecto de la invención se pueden preparar mediante la compresión de los gránulos, bajo alta presión, con el fin de formar un comprimido que tenga la resistencia al aplastamiento necesaria para la manipulación requerida durante el envasado y la distribución. El uso de gránulos formados a partir de una mezcla en polvo granulada mejora la fluidez desde las tolvas de almacenamiento hasta la prensa de formación de los comprimidos que, a su vez, beneficia la eficacia del procesamiento de los comprimidos. Los aglutinantes de fosfato inorgánicos usados en los comprimidos de la presente invención normalmente tienen malas propiedades de fluidez en su tamaño de partícula deseado, como se ha detallado anteriormente en el presente documento. Debido a que es deseable que los comprimidos de la invención comprendan altos niveles de aglutinante de fosfato inorgánico, del orden del 50 % o más en peso del comprimido, el aglutinante de fosfato inorgánico se debe formar en gránulos antes de la formación de los comprimidos. Un polvo fino es apto para compactarse o "entrecruzarse" en la tolva, cargarse en el portamatriz o troquel, y por lo tanto, no es fácil obtener comprimidos de peso uniforme ni compresión uniforme. Incluso siendo posible comprimir los polvos finos en un grado satisfactorio, se puede quedar atrapado y comprimido aire, lo que puede conducir a la división del comprimido en la eyección. El uso de gránulos ayuda a resolver estos problemas. Otro beneficio de la granulación es el aumento de la densidad aparente del comprimido final cuando se prepara a partir de gránulos en lugar de a partir de polvo fino, lo que reduce el tamaño del comprimido final y mejora la probabilidad de la observancia del paciente.

65 Los comprimidos de la invención pueden ser circulares, pero preferentemente, en general, tienen forma de bolo o torpedo (también conocidos como comprimidos dobles de forma oblonga convexa), es decir, que tienen una

dimensión alargada para ayudar a la deglución de dosis mayores. Puede estar, por ejemplo, en forma de cilindro con extremos redondeados o elípticos en una dimensión y circulares en una dimensión ortogonal, o elípticos en ambas. También puede ser posible cierto aplanamiento de una o más partes de toda la forma.

- 5 Cuando el comprimido se encuentra en forma de un comprimido provisto de un "banda ventral", es preferible que la anchura de la banda ventral sea de 2 mm o superior. Se ha encontrado que las bandas ventrales pequeñas pueden dar lugar a una cobertura insuficiente o descascarillado o pérdida de la integridad del recubrimiento resistente al agua del comprimido.
- 10 Los comprimidos del segundo aspecto de la invención tienen preferentemente una dureza de 49,03 a 294,20 N (5 a 30 kgf), medida usando un medidor de la dureza de los comprimidos Holland C50.

RECUBRIMIENTO RESISTENTE AL AGUA

- 15 Los comprimidos del segundo aspecto de la invención, una vez formados a partir de los gránulos del primer aspecto de la invención, se proporcionan preferentemente con un recubrimiento resistente al agua.

El recubrimiento resistente al agua se puede aplicar al comprimido mediante cualquiera de los procesos y equipos de recubrimiento farmacéuticos habituales. Por ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir con el equipo de lecho fluido (por ejemplo, un secador de lecho fluido de tipo "Wurster"), recipientes de recubrimiento (rotación, ventilación lateral, convención, etc.), con boquillas o pistolas de pulverización u otros tipos de pulverizadores o por inmersión y técnicas más recientes que incluyen el recubridor de comprimidos Supercell de Niro PharmaSystems. Las variaciones en los equipos disponibles incluyen el tamaño, la forma, la ubicación de las boquillas, y las entradas y salidas de aire, los patrones de flujo de aire y el grado de instrumentación. Se puede usar aire caliente para secar los comprimidos pulverizados de modo que se permita una pulverización continua, mientras que los comprimidos se secan de manera simultánea. También se puede usar la pulverización discontinua o intermitente, pero, en general, requiere ciclos de recubrimiento más largos. Se puede variar el número y la posición de las boquillas según sea necesario dependiendo de la operación de recubrimiento, y la/s boquilla/s se dirigen preferentemente de forma perpendicular o casi perpendicular al lecho, aunque se pueden emplear otras direcciones si se desea. Se puede hacer girar un recipiente a una velocidad seleccionada desde una pluralidad de velocidades de funcionamiento. Se puede usar cualquier sistema adecuado capaz de aplicar una composición de recubrimiento a un comprimido. En el presente documento, se acepta prácticamente cualquier comprimido como comprimido para recubrir. El término "comprimido" podría incluir comprimido, microgránulo o píldora. Por lo general, el comprimido preferido estará en una forma lo suficientemente estable física y químicamente para su recubrimiento eficaz en un sistema que implique un cierto movimiento de un comprimido como, por ejemplo, en un lecho fluidizado tal como en un secador de lecho fluidizado o un recipiente de recubrimiento con ventilación lateral, combinaciones de los mismos y similares. Los comprimidos se pueden recubrir directamente, es decir, sin una capa inferior para preparar la superficie. Como es evidente, se pueden usar capas inferiores o capas superiores. Si se desea, se puede emplear el mismo o un sistema de aplicación de recubrimientos similar para una primera o segunda o más aplicaciones de recubrimiento. La composición de recubrimiento se prepara de acuerdo con las propiedades físicas de sus componentes, es decir, los materiales solubles se disuelven y los materiales insolubles se dispersan. El tipo de mezcla usada también se basa en las propiedades de los ingredientes. La mezcla de líquidos de baja cizalla se usa para materiales solubles y la mezcla de líquidos de alta cizalla se usa para materiales insolubles. Por lo general, la formulación de recubrimiento consiste en dos partes, la suspensión de polímero coloidal y la suspensión o solución de pigmento (por ejemplo, tinte de óxido rojo o tinte amarillo de quinoleína). Estos se preparan por separado y se mezclan antes de su uso.

Se puede usar una amplia selección de materiales de recubrimiento, por ejemplo, derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, polietilenglicoles, copolímeros de estireno y acrilato, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo, copolímeros de metacrilato de metilo y metacrilato, copolímeros de metacrilato y metacrilato de aminoalquilo terciario, copolímeros de metilmetacrilato de acrilato de etilo y alquilmetacrilato de amino cuaternario y combinaciones de dos o más de los mismos. Preferentemente, se usan sales de copolímeros de metacrilato, por ejemplo, copolímero de metacrilato butilado (disponible en el mercado como Eudragit EPO).

55 El recubrimiento está adecuadamente presente del 0,05 al 10 % en peso del comprimido recubierto, preferentemente del 0,5 % al 7 %. Preferentemente, el material de recubrimiento se usa en combinación con pigmento rojo de óxido de hierro (Fe_2O_3) (1 % o más, preferentemente 2 % o más en peso de la capa de recubrimiento seco) que se dispersa en todo el material de recubrimiento y proporciona una coloración uniforme de la capa de recubrimiento sobre el comprimido dando un agradable aspecto uniforme.

60 Además de proteger el núcleo del comprimido de la pérdida o entrada de humedad en el almacenamiento, la capa de recubrimiento resistente al agua también ayuda a evitar la rápida disgregación del comprimido en la boca, retrasándola hasta que el comprimido llegue al estómago. Con este fin en mente, es preferible que el material de recubrimiento tenga una baja solubilidad en solución alcalina, tal como se encuentra en la boca, pero que sea más soluble en solución neutra o ácida. Los polímeros de recubrimiento preferidos son sales de copolímeros de metacrilato, particularmente, copolímero de metacrilato butilado (disponible en el mercado como Eudragit EPO).

Preferentemente, la capa de recubrimiento comprende al menos el 30 % en peso de un polímero de recubrimiento, más preferentemente al menos el 40 % en peso.

La pérdida o captación de agua de los comprimidos recubiertos se mide adecuadamente como se ha detallado anteriormente en el presente documento para la medición del contenido de agua no ligada químicamente para los gránulos. De un conjunto de comprimidos recubiertos recién preparados, algunos se miden para el agua no ligada químicamente inmediatamente después de la preparación, y otros se miden tras el almacenamiento como se ha detallado anteriormente.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de preparación de un comprimido de acuerdo con el primer aspecto de la invención, método que comprende la granulación de un aglutinante de fosfato sólido inorgánico insoluble en agua con un excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, cualquier otro ingrediente, formándose un comprimido a partir de los gránulos por compresión y, opcionalmente, la aplicación de un recubrimiento resistente al agua al comprimido así formado.

CÁPSULAS

Las cápsulas adecuadas para su uso en el segundo aspecto de la invención son cápsulas de gelatina dura, aunque se pueden usar otras películas de cápsulas adecuadas.

USO DE LAS DOSIS UNITARIAS

Para el tratamiento y la profilaxis de la hiperfosfatemia, se administran cantidades de 0,1 a 500, preferentemente de 1 a 200 mg/kg de peso corporal de aglutinante de fosfato inorgánico preferentemente todos los días para obtenerse los resultados deseados. Sin embargo, de vez en cuando, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente, dependiendo del peso corporal del paciente, de la especie animal del paciente y de su reacción individual al fármaco o del tipo de formulación, o del momento o intervalo en que se aplique el fármaco. En casos especiales, puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima dada anteriormente, mientras que, en otros casos, se puede tener que superar la dosis máxima. Para una dosis superior, puede ser recomendable dividir la dosis en varias dosis únicas más pequeñas. En última instancia, la dosis dependerá del criterio del médico encargado. Es adecuada la administración antes de las comidas, por ejemplo, una hora antes de una comida. Como alternativa, la dosis se puede tomar con una comida.

Un comprimido típico de la invención para la administración a un ser humano adulto puede comprender de 1 mg a 5 g, preferentemente de 10 mg a 2 g, más preferentemente de 100 mg a 1 g, tal como de 150 mg a 750 mg, de 200 mg a 750 mg o de 250 mg a 750 mg de aglutinante de fosfato sólido inorgánico insoluble en agua.

Preferentemente, las dosis unitarias de la invención comprenden al menos 200 mg de un aglutinante de fosfato inorgánico sólido insoluble en agua. Preferentemente, las dosis unitarias de la invención comprenden al menos 250 mg de un aglutinante de fosfato inorgánico sólido insoluble en agua. Preferentemente, las dosis unitarias de la invención comprenden al menos 300 mg de un aglutinante de fosfato inorgánico sólido insoluble en agua. Una dosis unitaria más preferida comprende 500 mg del aglutinante de fosfato. El peso preferido de la dosis unitaria es inferior a 750 mg, más preferentemente inferior a 700 mg, para ayudar a la observancia por parte del paciente de la dosis oral. Una dosis unitaria particularmente preferida contiene 200 mg (\pm 20 mg) de un aglutinante de fosfato inorgánico sólido insoluble en agua. Una dosis unitaria particularmente preferida contiene 250 mg (\pm 20 mg) de un aglutinante de fosfato inorgánico sólido insoluble en agua. Una dosis unitaria particularmente preferida contiene 300 mg (\pm 20 mg) de un aglutinante de fosfato inorgánico sólido insoluble en agua. Cuando la dosis unitaria es un comprimido, el peso preferido de la dosis unitaria incluye cualquier recubrimiento opcional.

Las formas en comprimido se pueden envasar juntas en un recipiente o presentarse en tiras de papel de aluminio, paquetes de ampollas o similares, por ejemplo, marcadas con los días de la semana frente a la dosis respectiva, para orientar al paciente.

En los aspectos adicionales de la invención detallados a continuación, el material granular se refiere a los gránulos del primer aspecto de la invención.

Un aspecto de la invención es el material granular para su uso en o como un medicamento en seres humanos o animales, en particular como un medicamento para la unión del fosfato, más particularmente para el tratamiento de la hiperfosfatemia.

Otro aspecto es el uso del material granular en la fabricación de un medicamento para su uso en animales o seres humanos en el tratamiento o la terapia de una afección o enfermedad asociada con niveles adversos de fosfato, en particular con niveles elevados de fosfato en plasma, en particular, con la hiperfosfatemia.

Otro aspecto es un método para el tratamiento o la terapia de una afección o enfermedad asociada con niveles adversos de fosfato, en particular, con niveles elevados de fosfato en plasma, en particular, con la hiperfosfatemia mediante la administración oral del material granular a seres humanos o animales.

ALMACENAMIENTO

Como se ha tratado en el presente documento, los presentes inventores han encontrado que el sistema de la presente invención puede proporcionar comprimidos que sean estables durante un período de al menos 12 meses (véase la Tabla 7 para el tamaño de partícula de gránulos pequeños y grandes) determinado a 25 °C/HR del 60 % y 30 °C/HR del 65 %. En condiciones de almacenamiento más extremas (40 °C/HR del 75 %), la estabilidad del almacenamiento es de al menos 6 meses para ambos tipos de gránulos.

La presente invención se explicará ahora más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

El aglutinante de fosfato usado en los siguientes ejemplos se formó mediante la reacción de las soluciones acuosas de sulfato de magnesio y sulfato férrico en presencia de hidróxido de sodio y carbonato de sodio. La reacción de síntesis se describe mediante: $4\text{MgSO}_4 + \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + 12 \text{NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{Mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12}\cdot\text{CO}_3\cdot n\text{H}_2\text{O} + 7\text{Na}_2\text{SO}_4$. La precipitación se llevó a cabo a aproximadamente pH 10,3 a temperatura ambiente (15-25 °C). El precipitado resultante se filtró, se lavó, se secó, se trituró y luego se tamizó, de modo que todo el material resultó ser inferior a 106 micrómetros. La fórmula del aglutinante de fosfato era: $\text{Mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12}\cdot\text{CO}_3\cdot n\text{H}_2\text{O}$, y tenía la siguiente composición de XRF: MgO = 29,0 %, Fe₂O₃ = 28,7 %, relación molar de Mg:Fe = 2:1. Los valores de XRF tienen en cuenta toda el agua presente en el aglutinante de fosfato. La XRD mostró que el aglutinante de fosfato se caracterizaba por la presencia de la estructura de tipo hidrotalcita poco cristalina.

Tabla 1

Material \ Ejemplo	1	2	3	4	5	6	7
Gránulos							
Aglutinante de fosfato	75,1	65,0	66,1	56,3	74,9	75,1	74,9
Almidón pregelatinizado	14,1	14,0			9,4	14,1	9,4
Celulosa microcristalina			28,5	37,7			
Crospovidona micronizada	4,7	14,0			9,4	4,7	9,4
Contenido de agua (gránulos secos)	5,8	6,7	5,1	5,7	6,0	5,8	6,0
Lubricantes usados para la formación de los comprimidos							
Ácido esteárico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3		
Estearato de magnesio						0,3	0,3

Todos los valores de las tablas son porcentajes en peso.

Los gránulos se prepararon usando las formulaciones que se detallan en la Tabla 1. Las mezclas en seco se prepararon en lotes de 125 ml mediante la mezcla de los componentes en el mezclador de polvo Turbula durante 5 minutos antes de la granulación. Los lotes de 125 gramos de mezcla de polvo seco se granularon mediante la adición constante de agua purificada en un mezclador planar hasta que se produjeron distintos gránulos pequeños. Cada mezcla de polvo requería diferentes cantidades de agua para la granulación. Los valores típicos de agua usada para la granulación como porcentaje en peso del peso de polvo seco son: ejemplo (1) - 106 %, ejemplo (2) - 111 %, ejemplo (3) - 78 %, ejemplo (4) - 83 %, ejemplo (5) - 100 %, ejemplo (6) -70-106 %, ejemplo (7) - 78 %. A continuación, se combinaron los lotes de gránulos fabricados para cada una de las formulaciones, y se secaron en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de aire de 40 °C hasta un contenido de humedad diana del 4 al 6 % p/p antes de pasarlos a través de una malla de abertura de 1,18 mm para retirar los gránulos grandes.

La cantidad de agua necesaria para la granulación varió en función del contenido de humedad del aglutinante de fosfato, de la distribución del tamaño de partícula, de la velocidad de alimentación y del grado de dispersión (tamaño de las gotitas de agua). Por lo general, cuando se usó agua a menos del 50 %, se obtuvieron gránulos más finos, mientras que las cantidades excesivas de agua (superiores al 110 %) dieron lugar a la formación de grumos. La cantidad de agua preferida fue de entre el 70 y el 100 %.

Los comprimidos se fabricaron con durezas de 127,48 a 284,40 N (13 a 29 kgF) medidas mediante un medidor de la dureza de los comprimidos Holland C50. Se usaron diferentes presiones de compactación para dar comprimidos de diferente dureza (medida en Newton) como se detalla en la Tabla 2, a partir de las formulaciones 1 a 4. Se usó ácido esteárico al 0,3 % como lubricante.

El tiempo de disgregación de los comprimidos se midió usando un baño de disgregación - Copley DTG 2000 IS.

La capacidad de unión al fosfato de la Tabla 2 se midió como se detalla en el ensayo de unión al fosfato descrito anteriormente en el presente documento a pH = 4 y tiempo = 30 minutos.

La friabilidad se midió con el medidor de la friabilidad de comprimidos Erweka TA10.

En la Tabla 2, se muestran los resultados para comprimidos no recubiertos preparados a partir de gránulos de las fórmulas 1, 2, 3 y 4 a tres resistencias al aplastamiento diferentes (dureza de los comprimidos) (a, b y c) como se indica en la tabla.

5

Tabla 2

Ejemplo	Tiempo de disgregación (s)	(% Unión al P		Dureza del comprimido (N [KgF])	Friabilidad (%)
1a	25	61		127,49 (13)	0
1b	25	66		205,94 (21)	0
1c	50	64		245,17 (25)	0
2a	20	58		127,49 (13)	0
2b	40	60		205,94 (21)	0
2c	53	61		264,78 (27)	0
3a	15	65		156,91 (16)	0
3b	12	60		186,33 (19)	0
3c	15	61		284,40 (29)	0
4a	8	55		156,91 (16)	0
4b	12	57		205,94 (21)	0
4c	20	60		274,59 (28)	0

La Tabla 3 muestra el efecto de la adición de un recubrimiento resistente al agua que comprende Eudragit EPO a los comprimidos preparados a partir de los gránulos de la formulación del ejemplo 1.

10 La formulación de recubrimiento es:

agua purificada al 84,02 %, dodecilsulfato de sodio al 0,81 %, copolímero de metacrilato de butilo al 8,08 % (Eudragit EPO), ácido esteárico al 1,21 %, talco al 2,09 %, estearato de Mg al 2,83 %, dióxido de titanio al 0,64 %, óxido de hierro rojo al 0,32 %. El recubrimiento se secó tras la aplicación usando aire caliente a 48 °C.

15

Los niveles de recubrimiento desvelados en el presente documento se determinan a partir del aumento de peso del comprimido antes y después de la aplicación de la formulación de recubrimiento y el secado en aire caliente a 48 °C.

Tabla 3

Nivel de recubrimiento (% en peso de comprimido recubierto)	Tiempo de disgregación (s)
0,69	45
2,34	45-59
2,83	51-63
4,39	80-140

20

A partir de la Tabla 3, se puede observar que un recubrimiento tiene el efecto de retrasar la disgregación de los comprimidos.

25

La Tabla 4 muestra el efecto de diferentes tipos de recubrimientos y lubricantes en el comportamiento de conservación y las características de los comprimidos para los comprimidos formados con una dureza de 98,07 a 147,1 N (de 10 a 15 kgF) a partir de los gránulos de los ejemplos 1, 5, 6 y 7. Los comprimidos de los ejemplos 1 y 5 incluían el 0,3 % en peso de ácido esteárico como lubricante. Los comprimidos de los ejemplos 6 y 7 incluían el 0,3 % en peso de estearato de magnesio como lubricante.

30

Tabla 4

Ejemplo	Tiempo de disgregación (s)		Contenido de humedad (%) (comprimido recubierto)		Aspecto (picadura visible)	
	Inicial	4 semanas	Inicial	4 semanas	Inicial	4 semanas
Ej. 1 Eudragit	158	226	8,6	12,7	No	Sí
Ej. 6 Eudragit	422	128	8,8	11,3	No	No
Ej. 6 Opadry-AMB	107	49	8,5	10,8	No	Sí
Ej. 5 Eudragit	139	14	7,7	11,5	No	Sí
Ej. 7 Eudragit	122	62	9,6	11,9	No	No
Ej. 7 Opadry-AMB	72	27	8,5	11,1	No	Sí

El recubrimiento de Eudragit es como se ha descrito anteriormente.

El recubrimiento de Opadry AMB tiene carboximetilcelulosa de sodio Opaglos 2 en sustitución de Eudragit EPO como polímero de recubrimiento con otros ingredientes de recubrimiento respecto a la composición de recubrimiento Eudragit.

5 Cabe señalar que el contenido de humedad de la Tabla 4 es el de todo el comprimido recubierto y no para los gránulos.

El almacenamiento se llevó a cabo con los comprimidos abiertamente expuestos en 75 °C y 40 % de humedad relativa durante 4 semanas.

10 En la Tabla 4, se puede observar que el recubrimiento de Opadry no impide las picaduras en el almacenamiento con lubricante de estearato de Mg, mientras que Eudragit sí lo hace. Eudragit ni siquiera impide las picaduras con ácido esteárico. Por lo tanto, el sistema óptimo es lubricante de estearato de Mg con recubrimiento de Eudragit.

15 La Tabla 5 muestra el efecto del tamaño de los gránulos y del contenido de humedad en el tiempo de disgregación de un comprimido no recubierto en agua a pH 7 y en HCl 0,1 N, ambos a 37 °C. La formulación fue como para el ejemplo 6 (pero con diferentes niveles de humedad). Los comprimidos se compactaron a la misma dureza aproximada de 98,07 a 147,1 N (10-15 Kgf).

20

Tabla 5

Humedad de los gránulos (%)	Diámetro de los gránulos (µm)	Tiempo de disgregación (s) agua	Tiempo de disgregación (s) HCl 0,1 N	Comentarios
1,19	< 425	16	20	Polvorientos de carga estática
1,19	< 1.180	34	41	Polvorientos de carga estática
7,01	< 425	20	24	Buenos
7,01	< 1.180	46	51	Buenos
18,84	< 425	1090	1214	Superficie irregular del comprimido
18,84	< 1.180	784	976	Superficie irregular del comprimido

La superficie irregular del comprimido para los gránulos de humedad elevada se debió al exprimido excesivo del material delante de los lados del troquel de comprimidos durante la compactación.

25 Todos los gránulos se tamizaron de modo que menos del 25 % en peso de los gránulos resultó tener un diámetro inferior a 106 micrómetros por tamizado.

30 En la Tabla 5, se puede observar que el aumento del tamaño de los gránulos reduce la disgregación a los niveles de humedad de los gránulos del 1,19 y 7,01 %, y que el contenido de humedad tiene un efecto marcado tanto en el tiempo de disgregación como en la calidad del comprimido.

35 Se encontró un efecto similar para el efecto del tamaño del gránulo en el retraso de la unión al fosfato. Se compararon los comprimidos formados a partir de los gránulos de acuerdo con el ejemplo 6, que tenían un diámetro inferior a 1.180 µm, en cuanto a la unión al fosfato en función del tiempo con los comprimidos formados a partir de los gránulos que tenían un diámetro inferior a 425 µm. Ambos comprimidos se compactaron a una fuerza de 13 kg de dureza del comprimido, y se recubrieron con 4,5 % de recubrimiento resistente al agua Eudragit EPO seco. Los comprimidos preparados a partir de los gránulos más pequeños alcanzaron un 80 % de la unión al fosfato de equilibrio después de 10 minutos, mientras que los comprimidos preparados a partir de los gránulos de mayor tamaño requirieron 30 minutos. La unión al fosfato de equilibrio es la que se mide después de 120 minutos. Los resultados de unión al fosfato se obtuvieron de acuerdo con el método modificado como se describe más adelante.

40 La Tabla 6 muestra la unión al fosfato de comprimidos recubiertos formados a partir de gránulos de acuerdo con el ejemplo 6 recubiertos con Eudragit EPO en una cantidad del 4,5 % en peso basada en el comprimido recubierto, teniendo los gránulos un diámetro inferior a 425 micrómetros.

45 Las Tablas 6, 7 y 8 muestran la unión al fosfato (expresada en mmol de fosfato unido por gramo de aglutinante de fosfato inorgánico sólido) a diversos valores de pH para la solución en la que se midió la unión.

50 Los resultados de la Tabla 6, 7 y 8 se obtuvieron por medio del método de unión al fosfato descrito anteriormente en el presente documento, pero con las siguientes modificaciones: se dispersó 1 comprimido que contenía 0,5 g del aglutinante de fosfato en 125 ml de solución de 4 mmol/litro de fosfato (en lugar de 12,5 ml de 40 mmol/litro). A continuación, se incubaron las muestras en matraces cónicos de polipropileno con tapón en un baño de agua con

ES 2 564 149 T3

agitación a 37 °C y 200 rpm durante distintos tiempos. Se varió el pH de la solución de fosfato usando solución de NaOH o HCl 1 M. Se cambiaron correspondientemente los patrones de calibración para el PCI-OEC para tener en cuenta la concentración de fosfato inferior.

5

Tabla 6

pH/Tiempo	Unión al fosfato (mmol/g) en diferentes tiempos (minutos)			
	10	30	60	120
3	0,44	0,54	0,56	0,59
4	0,44	0,5	0,53	0,55
9	0,25	0,33	0,35	0,38

La Tabla 7 muestra el efecto de la distribución del tamaño de partícula para los gránulos sobre diversos parámetros. "Transporte" se refiere a la facilidad de la transferencia desde una tolva a la prensa de comprimidos en relación con el entrecruzamiento y la obstrucción. Los gránulos se formaron de acuerdo con el ejemplo 6. Los gránulos finos (A) no resultaron de buena calidad.

10

La unión al fosfato se midió por medio del método de unión al fosfato descrito previamente para la Tabla 6 a un pH de 4.

15

Los resultados de la unión al fosfato para A, B, C y D procedían de comprimidos (sin recubrimiento), mientras que los resultados para E procedían de los propios gránulos.

Tabla 7

tamaño de partícula mediante tamizado (micrómetros)	fino A	pequeño B	grande C	grande D	medio E
0	100	100	100	100	100
53	32	94	98	92	96
106	25	83	96	87	91
250	9	49	90		76
500	3	0	71	51	47
710	1	0	46		17
1.180	0	0	5	3	0
Transporte	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo
Unión al fosfato (minutos)					
10	0,52	0,42	0,33	0,3	
20		0,47	0,40		
30	0,54	0,50	0,44	0,4	0,42
45		0,51	0,47		
60	0,54	0,54	0,48	0,45	0,49
120	0,57	0,56	0,51	0,47	

20

También se midieron los ejemplos 1 a 7 en forma de comprimidos sin recubrimiento y preparados a partir de gránulos que tenían un diámetro inferior a 1.180 micrómetros, usando el ensayo de unión al fosfato modificado como se muestra en la Tabla 8 a pH = 4 y tiempo = 30 minutos.

Tabla 8

Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 6	Ejemplo 7
mmol de PO ₄ /g				
0,45	0,55	0,27	0,44	0,60

25

En la Tabla 8 y en la comparación del ejemplo 2 con el ejemplo 3, se puede ver que el ejemplo 3 tiene una menor unión al fosfato, lo que demuestra el efecto de obstaculización de la unión al fosfato por la presencia de la celulosa microcristalina, y la ventaja de usar la combinación preferida de almidón pregelificado y crospovidona micronizada. Esta combinación preferida de excipientes mantuvo una buena unión al fosfato, ayudando a la vez al proceso de granulación, y mostró una buena dispersión de los gránulos y comprimidos en el agua.

30

El material de los comprimidos recubiertos (que contenía 0,5 g de aglutinante) formados a partir de gránulos de acuerdo con el ejemplo 6 que tenían diámetros inferiores a 425 micrómetros resultó tener las siguientes constantes de Langmuir: K_1 (1/mmol) = 0,25 y K_2 (mmol/g) = 1,88.

- 5 El material de los comprimidos recubiertos (que contenía 0,5 g de aglutinante) formados a partir de gránulos de acuerdo con el ejemplo 6 que tenían diámetros inferiores a 1.000 micrómetros resultaron tener siguientes constantes de Langmuir: K_1 (1/mmol) = 0,19 y K_2 (mmol/g) = 1,88.

10 K_1 es la constante de afinidad e indica la fuerza de la unión al fosfato, mientras que K_2 es la constante de capacidad, y es la cantidad máxima de fosfato que se puede unir por unidad de peso de aglutinante.

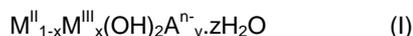
15 Estas constantes de Langmuir se determinaron cambiando la concentración de fosfato de 1 a 40 mmol/l y se calcularon realizando la regresión lineal en una gráfica del fosfato no unido/unido frente al fosfato no unido medido en el equilibrio. El pH inicial de las soluciones de fosfato fue pH = 4, temp = 37 grados centígrados, y el punto de equilibrio seleccionado fue en un tiempo $t = 120$ minutos.

20 Aunque la invención se ha descrito en relación con determinadas realizaciones preferidas, se ha de entender que la invención según lo reivindicado no se debe limitar indebidamente a dichas realizaciones específicas. De hecho, se pretende que las diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son evidentes para los expertos en Química, Biología o campos relacionados estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un material granular que comprende

- 5 (i) al menos el 50 % en peso basado en el peso del material granular de compuesto de metal mixto inorgánico insoluble en agua sólido capaz de unirse al fosfato, en el que el compuesto de metal mixto es un compuesto de fórmula (I):



10 donde M^{II} es al menos uno de entre magnesio, calcio, lantano y cerio;

M^{III} es al menos hierro (III);

A^{n-} es al menos un anión de valencia n; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, y $0 \leq z \leq 10$;

(ii) del 3 al 10 % en peso basado en el peso del material granular de agua no ligada químicamente; y

(iii) un excipiente, presente en una cantidad no superior al 47 % en peso basada en el peso del material granular.

15 2. Un material granular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de metal mixto comprende un hidróxido de doble capa.

20 3. Un material granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de metal mixto contiene al menos uno de entre iones de hidroxilo e iones de carbonato, y contiene como metales hierro (III) y magnesio.

4. Un material granular de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material granular comprende del 5 al 20 % en peso de almidón pregelatinizado como excipiente, basado en el peso del material granular.

25 5. Un material granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende del 1 al 15 % en peso de polivinilpirrolidona reticulada como excipiente, basado en el peso del material granular.

30 6. Un material granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el excipiente comprende al menos almidón pregelatinizado y crospovidona.

7. Un material granular de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que al menos el 50 % en peso de los gránulos del material granular tienen un diámetro en un intervalo de 106 micrómetros a 1.180 micrómetros.

35 8. Una dosis unitaria para la administración oral que comprende una cápsula resistente al agua que contiene un material granular de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.

9. Una dosis unitaria para la administración oral que comprende un comprimido compactado de un material granular de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

40 10. Una dosis unitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en la que el compuesto inorgánico insoluble en agua sólido capaz de unirse al fosfato está presente en una cantidad de al menos 200 mg.

45 11. Un proceso de preparación de un material granular según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas de:

i) mezclar el compuesto de metal mixto inorgánico insoluble en agua sólido con uno o más excipientes para producir una mezcla homogénea;

50 ii) poner en contacto un líquido adecuado con la mezcla homogénea y mezclar en un granulador para formar gránulos húmedos;

iii) opcionalmente, pasar los gránulos húmedos a través de un tamiz para eliminar los gránulos de tamaño superior al tamaño del tamiz;

iv) secar los gránulos húmedos para proporcionar gránulos secos; y

55 v) moler y/o tamizar los gránulos secos.

12. Un material granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en medicina.

60 13. Uso de un material granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para la unión del fosfato.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el medicamento es para su uso en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

65 15. Un material granular de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$, y $0 \leq z \leq 10$.

16. Un material granular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de metal mixto tiene un diámetro medio de partícula por peso (d_{50}) en el intervalo de 1 micrómetro a 20 micrómetros.