

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 803**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 33/24	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01)
A61K 9/68	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61J 3/10	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2004 E 14167982 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2792363**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende compuestos de lantano**

30 Prioridad:

26.08.2003 US 497560 P
05.11.2003 US 517078 P

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

01.12.2016

73 Titular/es:

SHIRE BIOPHARMACEUTICALS HOLDINGS
IRELAND LIMITED (100.0%)
22 Grenville Street
St Helier JE4 8PX, Jersey, GB

72 Inventor/es:

FERDINANDO, JOSEPHINE CHRISTINE;
HASLAM, ROBERT PAUL y
TRESPIDI, LAURA ANNA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 592 803 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

Formulación farmacéutica que comprende compuestos de lantano

5 La hiperfosfatemia es un problema particular de los pacientes con insuficiencia renal crónica que usan equipo de diálisis y aproximadamente 70 % de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD). Esta afección puede conducir a problemas óseos severos y calcificación metastásica de los órganos principales y se asocia con morbilidad y mortalidad significativa. La diálisis convencional falla en reducir los niveles de fosfato en la sangre, tal que los niveles se elevan en el tiempo. Los niveles de fosfato elevados se tratan usando una combinación de restricciones dietéticas y
10 agentes de unión a fosfato.

Otro de los problemas de los pacientes con insuficiencia renal crónica es el hiperparatiroidismo secundario. Es importante además en los pacientes con insuficiencia renal crónica evitar y tratar el hiperparatiroidismo secundario.

15 Algunas formas de carbonato de lantano se han usado para tratar la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal (ver, por ejemplo, JP 1876384). La patente de Estados Unidos núm. 5,968,976 describe la preparación y uso de una composición farmacéutica de algunos hidratos de carbonato de lantano para el tratamiento de la hiperfosfatemia.

Breve descripción de la invención

20 Debido a sus problemas renales los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o enfermedades crónicas del riñón necesitan limitar su consumo de líquidos. Por lo tanto existe una necesidad de una formulación de un compuesto de lantano que se puede usar sin o con cantidad limitada de líquido. Además, existe una necesidad de una formulación masticable. Además, existe una necesidad de una formulación que sea comprimible en una tableta.

25 Esta invención se refiere a una formulación seleccionada de:
carbonato de lantano en una cantidad de 10 a 50 % en peso de lantano, como el elemento; 10 a 90 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 6.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
30 carbonato de lantano en una cantidad de 10 a 40 % en peso de lantano, como el elemento; 40 a 80 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 30 a 60 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
35 carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 30 a 50 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
carbonato de lantano en una cantidad de 10 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 24 a 60 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
40 carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 40 a 60 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 27 % en peso de lantano, como el elemento; 42 a 58 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 4.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s);
y en donde la formulación es una formulación masticable que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable masticable.

45 Esta invención se relaciona con a una formulación de la invención para usar en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

En un aspecto preferido, el carbonato de lantano está en un estado de hidratación deseado.

50 Se debe señalar que el estado de hidratación del compuesto de lantano presente en la formulación de la presente invención tiene importancia para las propiedades biológicas del producto. Por lo tanto, es deseable mantener un estado de hidratación estable del compuesto de lantano. Por ejemplo, cuando el compuesto de lantano inicial es carbonato de lantano como se define en la presente descripción, es deseable mantener los niveles de hidratación constantes a través del proceso de formulación. Esto representa un desafío adicional para obtener una tableta o polvo que sea aceptable para el paciente. Es importante mencionar que ciertos compuestos de lantano, como el carbonato de lantano tienen características de flujo pobre. Estas características de flujo pobre representan además un desafío adicional al preparar
55 las formulaciones que tienen alta carga del fármaco, como es el caso del carbonato de lantano mientras que mantienen un tamaño de dosis que es aceptable y grato al paladar del paciente. Con fármacos que tienen un estado de hidratación específico, la granulación con agua o disolventes y el secado no siempre es aconsejable ya que esto puede afectar el estado de hidratación del fármaco. En algunos casos, otras técnicas tales como la compactación de rodillo/doble comprensión/ molienda/compresión se pueden usar para mejorar el flujo. Si la compactación de rodillo/doble comprensión/molienda/compresión no es adecuada, se puede usar la compresión directa para elaborar las tabletas. Una vez más, si el fármaco tiene características de flujo pobre y está en una dosis alta, entonces la compresión directa puede ser difícil debido al flujo pobre. Si el fármaco está en dosis baja (por ejemplo 100 mg/tableta o menos), entonces se puede usar una proporción superior de excipientes para mejorar los problemas de flujo pero para el carbonato de
60 lantano hidratado, donde el fármaco está presente en un rendimiento superior, la cantidad de excipientes añadidos debe ser limitada para asegurar que la tableta tenga en un tamaño adecuado.

- Por lo tanto, existe una necesidad de un proceso de formulación en el que se permita mantener el estado de hidratación del compuesto de lantano dentro de los intervalos deseados. El proceso puede no requerir el uso de una etapa de granulación húmeda. El proceso de formulación de la presente invención puede no implicar una etapa de secado.
- 5 En una modalidad, la invención se relaciona con tal composición específica para uso en un método para el tratamiento de la hiperfosfatemia en un paciente con insuficiencia renal, que incluye pero sin limitarse a un paciente que recibe diálisis y un paciente con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).
- 10 En una modalidad, la invención se relaciona con tales composiciones específicas para uso en un método para el tratamiento de un paciente con enfermedad crónica del riñón.
- En otra modalidad, la invención se relaciona con tales composiciones específicas para uso en un método para controlar el hiperparatiroidismo en un paciente con insuficiencia renal crónica.
- 15 Aún en otra modalidad, la invención se relaciona con composiciones específicas para usar en un método para tratar el hiperparatiroidismo en un paciente con insuficiencia renal crónica.
- En otra modalidad, el compuesto de lantano se administra en una formulación de ese tipo de manera que los niveles en plasma de lantano son bajos, por ejemplo, al menos tan buenos como los proporcionados por una curva de concentración media donde C_{max} , T_{max} y AUC son preferentemente menos de 1.5 ng/ml, aproximadamente 12 horas y menos de 50 ng•hr/ml, respectivamente, para una dosis de 3 g por día (por ejemplo, 1 g tres veces al día), tal como se logra en la técnica anterior. En una modalidad más preferida, C_{max} y AUC son menos de 1.1 ng/ml y menos de 32 ng•hr/ml, y en una modalidad más preferida, C_{max} y AUC son menos de 0.5 ng/ml y menos de 20 ng•hr/ml, de tal dosificación. Los valores T_{max} no se afectan prácticamente por la dosis y los valores C_{max} y AUC varían linealmente con la dosificación. Todos estos parámetros tienen sus significados altamente convencionales.
- 20 En otra modalidad, la invención se relaciona con composiciones específicas para usar en un método para tratar la hiperfosfatemia.
- 30 Los compuestos de carbonato de lantano se refieren a todas las formas de carbonato de lantano.
- En una modalidad preferida, la invención se relaciona con carbonato de lantano de la fórmula general:
- 35
$$La_2 (CO_3)_3 \cdot xH_2O$$
- donde x tiene un valor de 3 a 8, de 3 a 7, de 3 a 6, preferentemente de 3 a 5, con mayor preferencia de 3 a 4, con mayor preferencia de 3 a 4.5, preferentemente de 4 a 5, con la máxima preferencia 3.4, con la máxima preferencia x tiene un valor promedio de 4; para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hiperfosfatemia mediante la administración en el tracto gastrointestinal; ver por ejemplo, la patente de los Estados Unidos núm. 5,968,976. El nivel de hidratación del compuesto de lantano se puede medir por métodos bien conocidos en la técnica, tal como análisis térmico (TGA).
- 40 Los excipientes usados en la formulación de la presente invención son adecuadas para la administración a pacientes con deterioro renal. Se entiende que otros agentes tales como desintegrante, colores, sabores/edulcorantes se pueden añadir a la formulación.
- Los diluyentes pueden seleccionarse de dextratos, jarabe de maíz, oligosacárido, isomaltoligosacárido, glucosa, licasina, xilitol, lactitol, eritritol, manitol, isomaltosa, polidextrosa, dextrina, almidón, fructosa, xilitol, maltodextrina, maltitol, isomalt, lactosa, sorbitol, celulosa microcristalina (tal como avicel), diluyente-aglutinantes basados en sacarosa (tales como Nutab, Di-Pac o Sugartab), azúcar glas, sulfato de calcio dihidratado, trihidrato de lactato cálcico, almidones hidrolizados (tales como Emdex o Celutab), dextrosa (tal como Cerelose), inositol, sólidos de cereales hidrolizados (tales como Maltrons o Mor-Rex), amilosa o glicina.
- 50 Los diluyentes pueden seleccionarse de dextratos, almidón, lactosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (tal como avicel), diluyente-aglutinantes basados en sacarosa (tales como Nutab, Di-Pac o Sugartab), azúcar glas, sulfato de calcio dihidratado, trihidrato de lactato cálcico, almidones hidrolizados (tales como Emdex o Celutab), dextrosa (tal como Cerelose), inositol, sólidos de cereales hidrolizados (tales como Maltrons o Mor-Rex), amilosa o glicina.
- 55 En una modalidad adicional, los diluyentes pueden seleccionarse de dextratos, almidón, lactosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (tal como avicel), diluyente-aglutinantes basados en sacarosa (tales como Nutab, Di-Pac o Sugartab), sulfato de calcio dihidratado, trihidrato de lactato cálcico, almidones hidrolizados (tales como Emdex o Celutab), dextrosa (tal como Cerelose), inositol, o amilosa.
- 60 En una modalidad adicional, el diluyente se selecciona de dextratos, fructosa, xilitol, eritritol, maltodextrina, dextrosa, maltitol, isomalt o glucosa.
- 65

ES 2 592 803 T3

En una modalidad adicional, el diluyente es dextratos.

5 En una modalidad adicional, los lubricantes/agentes de deslizamiento y agentes mezclado/flujo pueden seleccionarse por ejemplo de estearato magnésico, talco, polietilenglicol, sílice, sílice anhidra coloidal, aceites vegetales hidrogenados, behenato de glicerilo o monoestearato de glicerilo.

10 En una modalidad adicional, los lubricantes/agentes de deslizamiento y agentes mezclado/flujo pueden seleccionarse por ejemplo de estearato magnésico, talco, polietilenglicol, sílice o sílice anhidra coloidal

En un aspecto, la invención se refiere a una formulación masticable que comprende:

Formulación	intervalo de % en peso de aproximadamente a aproximadamente
Lantano (elemental)	10-50
Diluyente(s) (por ejemplo, dextratos (hidratado))	10-90
Agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) (por ejemplo, sílice coloidal anhidra y/o estearato de magnesio)	0.1-6.0

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una formulación que comprende:

Formulación	intervalo de % en peso de aproximadamente a aproximadamente
Lantano (elemental)	10-40
Diluyente(s) (por ejemplo, dextratos (hidratado))	40-80
Agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) (por ejemplo, sílice coloidal anhidra y/o estearato de magnesio)	0.1-5.0

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una formulación que comprende:

Formulación	intervalo de % en peso de aproximadamente a aproximadamente
Lantano (elemental)	20-30
Diluyente(s) (por ejemplo, dextratos (hidratado))	30-60
Agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) (por ejemplo, sílice coloidal anhidra y/o estearato de magnesio)	0.1-5.0

50 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una formulación que comprende:

Formulación	intervalo de % en peso de aproximadamente a aproximadamente
Lantano (elemental)	20-30
Diluyente(s) (por ejemplo, dextratos (hidratado))	30-50
Agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) (por ejemplo, sílice coloidal anhidra y/o estearato de magnesio)	0.1-5.0

65

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una formulación que comprende:

Formulación	intervalo de % en peso de aproximadamente a aproximadamente
Lantano (elemental)	10-30
Diluyente(s) (por ejemplo, dextratos (hidratado))	24-60
Agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) (por ejemplo, sílice coloidal anhidra y/o estearato de magnesio)	0.1-5.0

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una formulación que comprende:

Formulación	intervalo de % en peso de aproximadamente a aproximadamente
Lantano (elemental)	20-30
Diluyente(s) (por ejemplo, dextratos (hidratado))	40-60
Agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) (por ejemplo, sílice coloidal anhidra y/o estearato de magnesio)	0.1-5.0

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una formulación que comprende:

Formulación	intervalo de % en peso de aproximadamente a aproximadamente
Lantano (elemental)	20-27
Diluyente(s) (por ejemplo, dextratos (hidratado))	42-58
Agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) (por ejemplo, sílice coloidal anhidra y/o estearato de magnesio)	0.1-4.0

Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Puede ser ventajoso incorporar un antioxidante, por ejemplo, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado o hidroquinona en las formulaciones de la invención para mejorar su tiempo de vida de almacenamiento.

Como alternativa, la administración se puede realizar en un régimen ininterrumpido; tal régimen puede ser un régimen a largo plazo, por ejemplo, un régimen permanente.

Una dosificación típica para un adulto puede ser, por ejemplo, 750 mg-3000 mg diariamente. La dosis se puede dividir y tomar con cada comida, por ejemplo 250-1000 mg, por ejemplo, tres veces al día. Los niveles plasmáticos séricos se pueden monitorear semanalmente hasta un nivel óptimo de fosfato sérico que se alcanza de forma convencional.

El lantano es un elemento terrestre raro con un número atómico de 57. Las propiedades de lantano hace de este agente un buen candidato como un aglutinante de fosfato útil. Tiene una alta afinidad para unir el fósforo y en su forma de sal de carbonato, tiene una baja solubilidad que limita la absorción gastrointestinal. Adicionalmente, la unión al fosfato es independiente del pH, este posee un potencial tóxico bajo basado en el LD₅₀, es grato al paladar, abundante, y tiene efectos limitados sobre las concentraciones de electrolitos séricos (Hutchison, AJ y otros, (1998) *Perit. Dial. Int.* 18(Suppl 2): S38

Se entenderá que las dosificaciones de las formulaciones y la duración de la administración de acuerdo con la invención podrán variar dependiendo de los requisitos del sujeto en particular. El régimen de dosificación preciso se determinará por el médico acompañante o cirujano veterinario quien considerará, entre otros, los factores tales como el peso corporal, edad y síntomas (si los hay). Las formulaciones pueden incorporar, si se desea, uno o más ingredientes activos adicionales.

En una modalidad adicional, la presente invención se relaciona con el uso veterinario de un compuesto de lantano para el tratamiento de un animal no humano, por ejemplo, animales de compañía que sufren de hiperfosfatemia que comprende la etapa de administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de lantano a tal animal, por ejemplo un animal de compañía que necesita de tal tratamiento.

5 El uso oral de medicamentos por los animales ha sido comúnmente bastante difícil, debido a la resistencia de los animales a ingerir tabletas, pastillas o alimentos medicados, especialmente si el fármaco tiene un sabor u olor desagradable. Cuando se administra por vía oral el medicamento, por ejemplo, como tabletas, aun mezclado con la comida habitual, frecuentemente es rechazado por el animal, y el tratamiento puede no ser efectivo o debe aplicarse por la fuerza, pero solamente hasta una medida restringida y así generalmente insuficiente e inconsistente.

10 Ha habido un éxito limitado en los medicamentos que se administran por vía oral en los animales de compañía. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 5,824,336 describe la necesidad de una composición antihelmíntica grata al paladar para los animales de compañía y está específicamente dirigida a una composición de tableta masticable de flubendazol que es grata al paladar de los perros.

15 Más particularmente, los manuales veterinarios para los dueños de gatos típicamente advierten contra la ruptura de píldoras en polvos. Por ejemplo, en Cat Owner's Home Veterinary Handbook de Carlson D.G. y otros, (1983, Primera Edición, Howell Book House Inc.) este punto se enfatiza sobre la base de que los polvos tienen un sabor desagradable que es mal tolerado. Además, se informa que los medicamentos destinados específicamente para añadir a la ración de un gato pueden ser disfrazados mediante la adición de la levadura de cerveza, aceite de pescado fuerte o de queso. Este trabajo de referencia describe además los métodos más elaborados en los que la tableta y formulaciones líquidas se pueden administrar directamente a un gato y particularmente, como el gato está sujeto, abre la boca y la forma de dosificación se coloca en la boca del gato, para asegurar su consumo.

20 Se reconoce además que controlar la dieta en los animales de compañía es más difícil y que por lo tanto controlar la ingesta de fosfatos es comparativamente difícil con relación a los sujetos humanos.

25 Es notorio que además el sentido del olfato (fuertemente correlacionado con el gusto) de los animales de compañía es especialmente agudo en comparación con los sujetos humanos. Como consecuencia, existe una necesidad de un agente grato al paladar que se pueda usar fácilmente para tratar la hiperfosfatemia y controlar la hipercalcemia asociada especialmente en animales de compañía, que incluyen, por ejemplo perros y gatos. Como la enfermedad renal se diagnostica frecuentemente en gatos más viejos, medicamentos mejorados para esta condición de la enfermedad se requieren con urgencia para esta especie.

35 Ahora se ha descubierto que los compuestos de lantano se pueden administrar a los animales, incluyendo los animales de compañía en una cantidad eficaz grata al paladar para mitigar la hiperfosfatemia. Adicionalmente, se ha descubierto que el grado al cual un compuesto de lantano es grato al paladar en tales animales permite que estos compuestos se administren en una forma de dosificación en la cual los recubrimientos especiales, componentes de enmascaramiento y procedimientos de administración no se requieren para fomentar el consumo especialmente cuando se ponen en la ración de alimentos de los animales. Particularmente, se ha descubierto que los compuestos de lantano se pueden administrar a los gatos en una cantidad eficaz para mitigar la hiperfosfatemia cuando se encuentran en una forma particulada para la mezcla con los alimentos.

40 En consecuencia, la formulación de la invención se puede usar en un método para el tratamiento de hiperfosfatemia en un animal de compañía.

45 Durante el régimen de dosificación, la administración se puede efectuar una vez o más veces por día, por ejemplo una vez, dos veces, tres o cuatro veces al día.

50 A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Además, los materiales, métodos, y ejemplos son ilustrativos solamente y no pretenden ser limitantes.

55 Sin otros detalles adicionales, se considera que una persona con experiencia en la técnica puede, usando la presente descripción, usar la presente invención en toda su extensión. Las modalidades preferidas siguientes, por lo tanto, se deben interpretar como meramente ilustrativas, y en modo alguno limitantes del resto de la descripción.

55 **Breve Descripción de las Figuras**

La Figura 1 muestra la concentración media de lantano sérico (lantano dado en la dosis máxima tolerada por 72 horas).

La Figura 2 muestra la concentración media de fósforo inorgánico en la orina.

60 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1

65 Preparación de tabletas masticables de carbonato de lantano hidratado (250 mg, 500mg, 750 mg y 1000mg).

ES 2 592 803 T3

El proceso de fabricación implica tamizar y mezclar del ingrediente activo con los excipientes seguido por compresión directa. Más específicamente las etapas son como sigue para las tabletas de la Formulación A de 250 mg y 500 mg:

- a) Pasar el carbonato de lantano, dextratos y dióxido de silicio coloidal a través de un tamiz de al menos malla-16 en una mezcladora adecuada y mezclar por aproximadamente 20 minutos.
- b) Pasar el talco (opcional) y estearato de magnesio a través de un tamiz de malla-30 y añadir a la mezcladora y mezclar por aproximadamente 5 minutos.
- c) Comprimir la mezcla con la herramienta estándar al peso de compresión objetivo.

Las tabletas siguientes se prepararon como se describe generalmente en el ejemplo:

Tabla 1A
Formulación

Ingrediente	Tableta 250 mg	Tableta 500 mg	Función
Ingrediente Activo			
Carbonato de lantano (III) hidratado	477.0 mg	954.0 mg	Activo
Otros Ingredientes			
Dextratos (hidratado)	1247.0 mg	2494.0 mg	Diluyente
Sílice anhidra coloidal	36.0 mg	72.0 mg	Mejora mezcla/flujo
Talco purificado	30.0 mg	60.0 mg	Lubricante/deslizante
Estearato de magnesio	10.0 mg	20.0 mg	Lubricante
TOTAL	1800 mg	3600 mg	

Tabla 1B

Formulación B

	Tableta 250 mg	Tableta 500 mg	Tableta 750 mg	Tableta 1000 mg
Forma de dosificación	Tableta masticable	Tableta masticable	Tableta masticable	Tableta masticable
Diámetro de la tableta	13 mm	18 mm	20 mm	22 mm
Formulación				
Lantano (elemental)	250 mg	500 mg	750 mg	1000 mg
Carbonato de lantano hidratado ¹	477 mg	945 mg	1431 mg	1908 mg
Dextratos (hidratados)	533.2 mg	1066.4 mg	1599.6 mg	2132.8 mg
Dióxido de sílice coloidal	21.2 mg	42.4 mg	63.6 mg	84.4 mg
Estearato de magnesio	10.6 mg	21.2 mg	31.8 mg	42.4 mg
Peso total	1042 mg	2084 mg	3126 mg	4168 mg

Ejemplo 2

Resumen de los estudios realizados con la Formulación A

1. Resumen de varios estudios

Los intervalos de concentraciones medias de lantano en plasma obtenidos en los intervalos de tiempo designados dentro de varios estudios con pacientes aleatorizados entre cinco estudios Fase II/III se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2			
Número del estudio	Intervalo de dosis del lantano (mg/día)	Duración del tratamiento (semanas)	Intervalo de niveles medios de lantano en plasma (SD), ng/ml
1	375 - 2250 Dosis de Titulación (Parte 1)	4	0.16 (0.31) - 0.69 (0.55) ^a
	375 - 2250 Dosis fija de mantenimiento (Parte 2)	4	0.39 (0.37) - 0.67 (0.98) ^a
2	225 - 2250 Niveles de dosis fija	6	0.21 (0.22) - 0.86 (0.91)
3	750 - 3000 Niveles de dosis ajustable	49	0.38 (0.25) - 0.67 (0.65)
4	375 - 3000 Dosis de titulación a niveles de dosis fija	10	0.35 (0.44) - 0.78 (1.05)
5	750 - 3000 Dosis de titulación a niveles de dosis fija	52	0.4 (0.76) - 0.6 (1.15)
^a Las unidades son ng/gm. La conversión a ng/ml, multiplica las concentraciones plasmáticas por 1.054, densidad del plasma.			

Los intervalos y los valores de los niveles medios de lantano en plasma en el intervalo superior son similares en todos los estudios de Fase II/III con el nivel medio más alto en <1 ng/ml. Los valores de intervalo eran igualmente bajos que los valores de C_{max} que se determinaron en estudios anteriores.

2. Este estudio evalúa la farmacología primaria y seguridad de un tratamiento convencional sin calcio contra la hiperfosfatemia, el carbonato de lantano (LC).

Métodos

La eficacia de unión al fosfato *in vitro* de LC se evalúa a los pH gastrointestinales relevantes de 3, 5 y 7 usando hidróxido de aluminio (AH) y sales de calcio como comparadores. La unión al fosfato de la dieta *in vivo* se compara con el AH, carbonato de calcio (CC) y se dosificó diariamente clorhidrato de sevelamer (SH) (1000 mg aglutinante/kg/día) en 5/6 ratas nefrectomizadas durante 6 semanas y se usó la excreción de fosfato en la orina como el criterio principal de valoración. El potencial de los efectos farmacológicos no deseados de LC sobre los sistemas CNS, cardiovascular, respiratorio y GI se evalúa en ratones, ratas y perros a dosis de hasta 2000 mg/kg/día.

Resultados

El LC *in vitro*, es equipotente con AH y significativamente más potente que CC o acetato de calcio. El LC es más eficaz (97.5 % de fosfato unido) a pH 3, pero tiene además una buena eficacia a pH 5 y 7. En 5/6 ratas nefrectomizadas, el LC es equipotente con AH y significativamente más potente que CC o SH en la reducción de la excreción de fosfato urinaria, un marcador sensible de la unión del fosfato de la dieta en su modelo. A dosis de hasta 2000 mg/kg, LC no tiene efectos directos en los niveles de calcio sérico, vitamina D o PTH y no hay acciones farmacológicas adversas en los sistemas cardiovascular, respiratorio o gastrointestinal en ratones, ratas o perros. Ninguno de los efectos agudos o a largo plazo ocurren sobre la función del CNS en ratones o perros en tamizajes de Irwin y neurotoxicidad. LC no tiene actividad pro-o anti-convulsiva y ningún efecto sobre la actividad locomotora en ratones.

Este estudio indica que la LC es un aglutinante de fosfato potente y selectivo con una eficacia similar al hidróxido de aluminio y un potencial bajo para la seguridad farmacológica adversa.

3. Este estudio preclínico se realiza para investigar la toxicidad a largo plazo del carbonato de lantano convencional (LC).

Métodos

Estudios de toxicidad en ratones, ratas y perros con LC en dosis múltiples y única, iv y oral de hasta 2000 mg/kg/día (po) (x17 una dosis humana de 1000 mg tres veces al día) y 1 mg/kg/día (iv). Los niveles plasmáticos de LC son de hasta 20,000 veces en los pacientes de diálisis. Los estudios se encuentran en el intervalo de duración de hasta 1 año en perros y 2 años (exposición de por vida) en roedores. Los estudios en 5/6 ratas nefrectomizadas evaluaron cualquier

influencia de la insuficiencia renal sobre el perfil de toxicidad. Los estudios incluyen evaluaciones clínica, ECG, oftalmoscopia, hematología, análisis de orina, química del suero, exposición de LC en tejido y plasma, y el examen histopatológico de más de 40 tejidos. Además se realizaron programas completos para evaluar la toxicidad genética, toxicidad en la reproducción y carcinogenicidad.

5

Resultados

El LC es muy bien tolerado, sin efectos sobre la apariencia, crecimiento o supervivencia en los estudios de por vida. Cambios adaptativos en el estómago de roedores (no observados en los perros) son los únicos hallazgos en dosis orales altas. Las ratas con función renal deteriorada presentan la exposición del tejido como las ratas normales, y además toleran el LC muy bien. La histomorfometría no revela potencial en la toxicidad ósea directa. Algunos efectos indirectos sobre la mineralización se deben a la reducción de fosfato causado por la unión dietética excesiva en dosis altas. El lantano no es genotóxico o carcinogénico, y no afecta negativamente ninguna de las etapas de la reproducción.

15 4. Este estudio se realiza para comparar el carbonato de lantano convencional (LC) con otras terapias (sales de calcio o aluminio, o clorhidrato de sevelamer).

Métodos

20 Este ensayo de 2 años multicéntrico, aleatorio, de etiqueta-abierta, de grupos paralelos, consiste en 1-3 semanas de período de lavado, una fase de titulación de 6 semanas y una fase de mantenimiento a largo plazo. Los pacientes de hemodiálisis con fósforo sérico > 5.9 mg/dL (> 1.9 mmol/L) reciben ya sea LC (lantano elemental 375-3000 mg/día) o su aglutinante de fosfato pre-estudio. El objetivo primario del estudio es evaluar la seguridad y tolerancia durante 2 años. El criterio principal de valoración de la eficacia es el control del fósforo sérico \leq 5.9 mg/dL.

25

Resultados

En total, 647 pacientes reciben LC y 642 reciben la terapia estándar (agentes de calcio: 78 %; sevelamer: 16 %). La exposición promedio del tratamiento total es mayor con la terapia estándar que con LC (422.2 ± 258.5 vs 304.1 ± 253.8 días). Los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurren con mayor frecuencia en el grupo de terapia estándar que en el grupo LC, que incluye hipercalcemia (10.4 vs 3.4 %), diarrea (27.4 vs 19.8 %), dolor abdominal (20.9 vs 14.1 %) y dispepsia (14.8 vs 8.2 %). Los eventos adversos graves son más frecuentes además en el grupo de tratamiento estándar (65.4 vs. 51.0 %). Sin embargo, esto es probable que sea complicado por la diferencia en la exposición de tratamiento entre los grupos. El lantano en plasma permanece muy bajo durante todo el tratamiento (nivel medio: 0.5-0.6 ng/mL). Proporciones similares de pacientes en ambos grupos tienen control eficaz del fósforo durante la terapia de mantenimiento (46.3 % vs. 41.3 %; terapia estándar vs. LC en 2 años).

LC es al menos tan bien tolerado como otros aglutinantes del fósforo actuales durante el largo plazo, y muestra una eficacia similar en el mantenimiento del control de fosfato sérico durante un período de 2 años.

40

5. Este estudio compara la eficacia, seguridad y tolerancia del carbonato de lantano convencional (LC) con los de carbonato de calcio (CC) en un estudio multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta.

Métodos

45

Después de una 1 a 3 semanas de periodo de lavado, los pacientes de hemodiálisis con hiperfosfatemia (fósforo sérico > 1.80 mmol/L [5.6 mg/dL]) se aleatorizan para recibir LC (375-3000 mg/día de lantano; n = 533) o CC (1500-9000 mg/día de calcio; n = 267). Los pacientes se titulan después para una dosis de mantenimiento de cualquiera de los fármacos que proporcionan un control óptimo de fosfato (fósforo sérico < 1.80 mmol/L) dentro de 5 semanas. Tanto los pacientes tratados con LC como CC que controlaron los niveles de fósforo sérico después de la titulación reciben tratamiento de mantenimiento durante 20 semanas más.

50

Resultados

55 El control de los niveles de fósforo sérico se logra en proporciones similares de pacientes tratados con LC y CC (Semana 9: 67.9 % vs. 65.8 %; Semana 25: 65.8 % vs. 63.9 %). El LC se asocia con una disminución significativamente mayor en el producto calcio x fósforo que CC en la semana 9 (-1.80 vs. -1.35 mmol²/L²; P = 0.009) y una disminución numéricamente mayor en la semana 25 (-1.59 vs. -1.26 mmol²/L²). Los niveles plasmáticos de lantano son muy bajos durante todo el tratamiento con LC: 0.49 ng/mL a la dosis más alta de lantano administrada en la Semana 25. Los eventos adversos son generalmente leves o moderados en severidad, ocurriendo en 77.7% de los pacientes que reciben LC y 79.8% de los pacientes que reciben CC. La hipercalcemia sustancialmente ocurre con mayor frecuencia en pacientes que reciben CC (20.2%) en comparación con aquellos que reciben LC (0.4%).

60

El LC muestra una eficacia equivalente a CC al controlar el fósforo sérico en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. El LC es bien tolerado, con un riesgo inferior de hipercalcemia que CC.

65

6. Este estudio reporta los resultados de una extensión de etiqueta abierta de 6 meses de un ensayo clínico previo aleatorizado de 6 meses, comparando LC convencional con el carbonato de calcio (CC).

Métodos

Después de 6 meses de tratamiento aleatorizado en el ensayo inicial, los pacientes que reciben CC durante 6 meses se cambiaron a una titulación de 5 semanas con LC (grupo CC/LC) para controlar el fósforo sérico en ≤ 1.8 mmol/L (5.6 mg/dL). Aquellos que reciben inicialmente LC en el ensayo aleatorizado continúan para recibir LC a su dosis de mantenimiento establecida (grupo LC/LC, duración total del tratamiento, 49 semanas).

Resultados

En total, 518 pacientes entraron en el estudio de extensión: 185 en el grupo CC/LC y 333 en el grupo LC/LC. En general, 375 pacientes (72.4 %) completaron el estudio: 113 (61.1 %) en el grupo CC/LC y 262 (78.7 %) en el grupo LC/LC. Los niveles de fósforo sérico se mantienen en alrededor de 1.8 mmol/L (5.6 mg/dL) en ambos grupos durante 24 semanas: los valores finales de criterio de valoración fueron 1.76 mmol/L en el grupo LC/LC y 1.83 mmol/L en el grupo CC/LC. Al final del periodo de extensión, el fósforo sérico se controla en 63.3 % del grupo LC/LC, en comparación con 58.3 % del grupo CC/LC. Los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes son gastrointestinales, mientras que los considerados que se relacionan con el tratamiento del estudio se reportan en 17 % de los pacientes LC/LC y 31 % de los pacientes CC/LC. Los episodios hipercalcémicos se reportan en 0.3 % de los pacientes en el grupo LC/LC y 2.7 % de los pacientes del grupo de CC/LC.

El LC es bien tolerado y eficaz por un periodo de al menos 1 año. La reducción de la incidencia de hipercalcemia observada con LC en ensayos a corto plazo se mantiene durante 1 año.

7. La seguridad y eficacia se evalúan en un ensayo a gran escala, aleatorizado de 1 año de los efectos del tratamiento prolongado con carbonato de lantano convencional (LC) o carbonato de calcio (CC) sobre los parámetros óseos.

Métodos

Los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua se aleatorizan (1:1) para recibir ya sea LC (hasta 3750 mg/día de lantano, $n = 49$) o CC (hasta 9000 mg/día de calcio, $n = 49$) durante 50 semanas. El análisis de seguridad incluye eventos adversos, signos vitales y lantano en plasma. Las evaluaciones de eficacia incluyen fósforo sérico y hormona paratiroidea (PTH).

Resultados

Los 98 pacientes se incluyeron en el intento de tratar la población con eficacia y seguridad. Los perfiles de eventos adversos fueron similares con LC y CC, pero los eventos hipercalcémicos (calcio sérico > 2.65 mmol/L) fueron mucho menos frecuentes con LC (6 %) que con CC (35 %). No hubo cambios clínicamente relevantes en los signos vitales durante la terapia con LC o CC. Los niveles de lantano en plasma fueron similares en los pacientes tratados con LC y CC (intervalo 0.31-0.11 ng/mL) en los valores iniciales, y fueron más altos en los pacientes tratados con LC (< 0.03 -1.95 ng/mL) que en los pacientes tratados con CC (todos < 0.03 ng/mL) en el punto final. El lantano en plasma alcanzó temprano la fase estacionaria en el estudio de pacientes tratados con LC, y fue similar entre las semanas 8 y 52. LC y CC proporcionaron similar control de fósforo sérico. Los valores iniciales (\pm SD) fueron 1.72 ± 0.39 y 1.87 ± 0.52 mmol/L, y los valores finales fueron 1.87 ± 0.47 y 1.87 ± 0.54 mmol/L con LC y CC, respectivamente. La PTH sérica se mantuvo estable con LC durante 1 año, pero disminuyó con CC.

El LC pareció ser igualmente bien tolerado y mostró eficacia equivalente a CC, pero con un riesgo muy reducido de hipercalcemia durante 1 año de tratamiento. Al igual que en otros estudios a largo plazo, la terapia LC prolongada no resultó en la acumulación de lantano en plasma.

8. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad del carbonato de lantano convencional (LC) en una población étnica de China. Se evaluaron tabletas LC que proporcionan 500 mg de lantano.

Estas tabletas de mayor resistencia pueden reducir la carga global de la píldora - un aspecto importante que afecta la conformidad del paciente.

Métodos

El estudio comprendió 3 partes: una fase de tamizaje y lavado de 1-3 semanas, una fase de titulación de dosis de etiqueta abierta de 4 semanas con LC, y una fase de mantenimiento doble ciego de 4 semanas, en la que los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir placebo o LC. El LC se administró como tabletas masticables que proporcionan 250 o 500 mg de lantano. Los pacientes de hemodiálisis masculinos y femeninos se incluyeron cuando tenían niveles de fósforo sérico > 5.6 mg/dL (1.8 mmol/L) a continuación del lavado de su aglutinante de fósforo anterior. El estudio

5 inscribió 103 pacientes. El criterio primario de valoración de la eficacia fue el nivel de fósforo sérico obtenido en la última semana de tratamiento doble ciego. El control del fósforo sérico a ≤ 5.6 mg/dL (1.8 mmol/L) fue el criterio secundario de valoración de la eficacia. Otras medidas secundarias de eficacia incluyeron el perfil de fósforo sérico durante la titulación, y los niveles de la hormona paratiroidea sérica, calcio y el producto de calcio x fósforo. El perfil de seguridad y tolerancia de LC se evaluó monitoreando los eventos adversos y los signos vitales en cada visita del estudio. Los tamizajes completos bioquímicos y hematológicos se asumieron además y los niveles de lantano en plasma se midieron durante todo el estudio.

10 9. La osteodistrofia renal (ROD) es una complicación importante de la hiperfosfatemia, asociada con significativa morbilidad del paciente. Los aglutinantes de fósforo a base de aluminio se asociaron con la toxicidad ósea y así se añadieron a las dificultades existentes de ROD. Este estudio se diseñó para demostrar la falta de toxicidad similar para el carbonato de lantano convencional (LC) y para comparar sus efectos a largo plazo sobre el hueso con aquellos de carbonato de calcio (CC).

15 Métodos

20 En total, 98 pacientes se aleatorizaron para el tratamiento ya sea con LC (n = 49) o CC (n = 49) durante 1 año. Biopsias óseas etiquetadas con tetraciclina se tomaron en los valores iniciales y después de 1 año del tratamiento de etiqueta abierta, y se realizaron análisis de histomorfometría completa. La actividad de fosfatasa alcalina ósea y hormona paratiroidea (PTH) y los niveles de calcitriol se midieron también.

Resultados

25 Las biopsias óseas a partir de los valores iniciales y después de 1 año de tratamiento estuvieron disponibles de 33 pacientes tratados con LC y 30 con CC. Ninguno de los grupos demostró toxicidad ósea similar al aluminio. Después de 1 año, 5/7 pacientes con osteomalacia o hueso adinámico tratados con LC y 3/7 con CC se encontraron en los valores iniciales, y 4/5 pacientes con ROD tratados con LC y 3/6 con CC con alta rotación en los valores iniciales habían evolucionado lejos de estos tipos severos de ROD. Solamente un paciente en el grupo LC evolucionó hacia hueso adinámico vs seis en el grupo CC. Hubo diferencias significativas en las actividades de la fosfatasa alcalina del hueso o los niveles de calcitriol sérico entre los grupos de tratamiento o al final del estudio (vs valores iniciales). Los niveles de PTH sérico se mantuvieron estables en el grupo LC, mientras que se observaron reducciones en el grupo de CC, con una mayor variación en el intervalo de datos.

35 Durante 1 año, los pacientes de diálisis tratados con LC mostraron una evolución mayor fuera de los tipos más graves de ROD en comparación con los pacientes tratados con CC. Otros parámetros del estado óseo no mostraron cambio significativo en los pacientes tratados con LC. El LC puede tener, por lo tanto, una ventaja sobre los aglutinantes de fosfato convencionales al tratar la ROD.

Reivindicaciones

1. Una formulación seleccionada de:
 - 5 carbonato de lantano en una cantidad de 10 a 50 % en peso de lantano, como el elemento; 10 a 90 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 6.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
 - 10 carbonato de lantano en una cantidad de 10 a 40 % en peso de lantano, como el elemento; 40 a 80 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
 - 15 carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 30 a 60 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
 - 20 carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 30 a 50 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
 - 25 carbonato de lantano en una cantidad de 10 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 24 a 60 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
 - 30 carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 30 % en peso de lantano, como el elemento; 40 a 60 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 5.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s); o
 - 35 carbonato de lantano en una cantidad de 20 a 27 % en peso de lantano, como el elemento; 42 a 58 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 4.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s);
 - 40 y en donde la formulación es una formulación masticable que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable masticable.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende carbonato de lantano en una cantidad de 10 a 50 % en peso de lantano, como el elemento; 10 a 90 % en peso de diluyentes; y 0.1 a 6.0 % en peso de agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s).
3. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el carbonato de lantano mantiene un estado hidratación estable.
4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la formulación se produce por un proceso que no incluye granulación en húmedo o secado.
5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el carbonato de lantano tiene la fórmula $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ donde x tiene un valor de 3 a 8.
6. La formulación de la reivindicación 5, en donde x tiene un valor de 4 a 5.
7. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el diluyente es dextrato hidratado.
8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el(los) agente(s) de mezclado/flujo-lubricante(s) es(son) sílice anhídrica coloidal y/o estearato de magnesio.
9. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

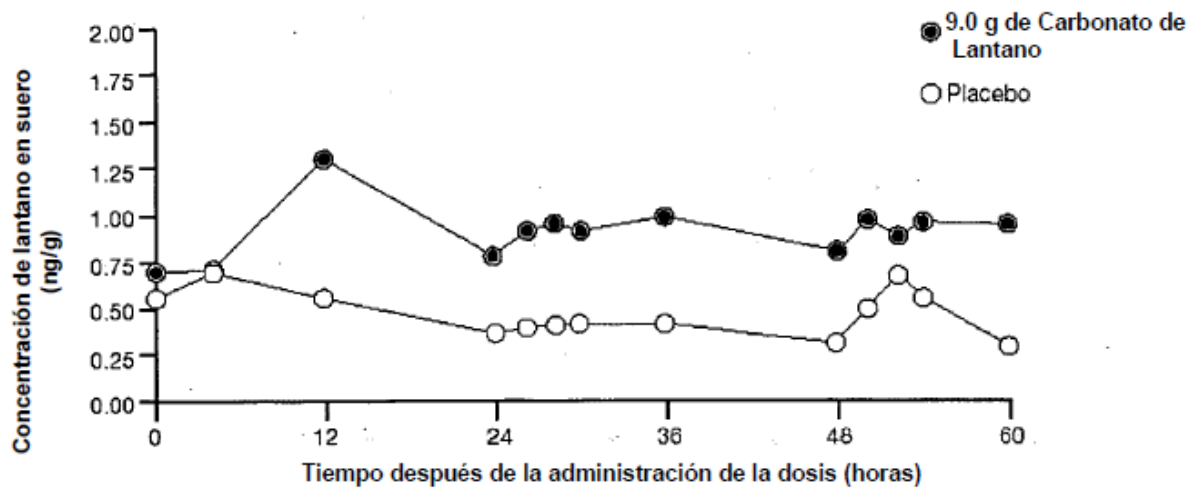


FIGURA 1

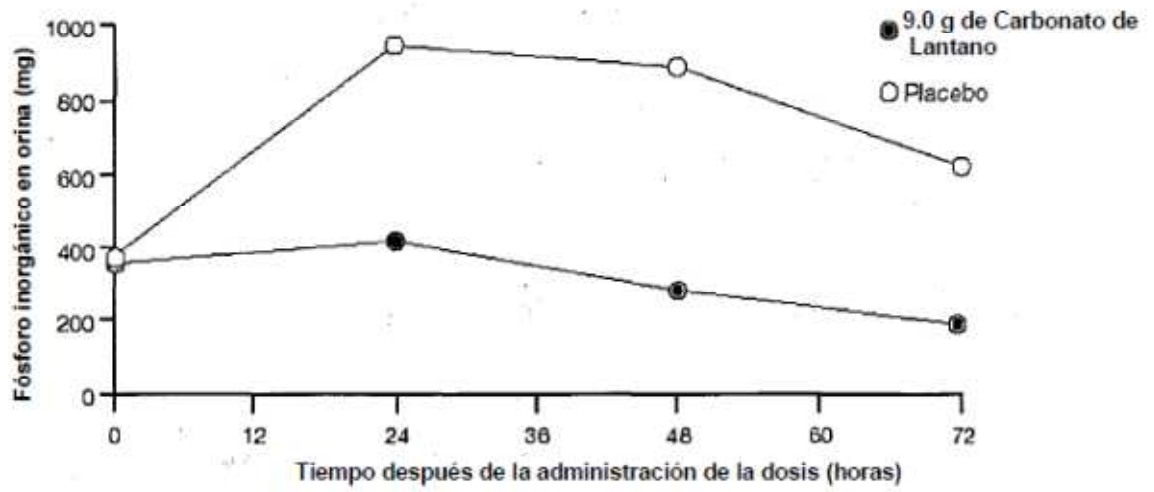


FIGURA 2