

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 553**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2005 PCT/US2005/039366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2006 WO06050315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2005 E 05814880 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 1807057**

54 Título: **Sales de polímero de amina alifática para la formación de comprimidos**

30 Prioridad:

01.11.2004 US 624001 P
17.11.2004 US 628752 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2017

73 Titular/es:

GENZYME CORPORATION (100.0%)
500 KENDALL STREET
CAMBRIDGE, MA 02142, US

72 Inventor/es:

BHAGAT, HITESH;
GOLDBERG, JEFFERY, MARC;
HARIANAWALA, ABIZER y
BRENNER, LOUIS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 621 553 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

Sales de polímero de amina alifática para la formación de comprimidos

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La hiperfosfatemia frecuentemente acompaña a enfermedades asociadas a función renal inadecuada, hiperparatiroidismo, y ciertas otras afecciones médicas. La hiperfosfatemia normalmente se define para seres humanos como un nivel de fosfato en suero de más de aproximadamente 4,5 mg/dl. La afección, especialmente si se presenta durante periodos prolongados de tiempo, conduce a graves anomalías en el metabolismo del calcio y el fósforo y puede manifestarse por calcificación anómala en las articulaciones, pulmones y ojos.

10 Se han usado polímeros de intercambio aniónico, tales como polímeros de amina alifática, en el tratamiento de hiperfosfatemia. Estos polímeros proporcionan un tratamiento eficaz para disminuir el nivel de fosfato en suero, sin aumentar concomitantemente la absorción de cualquier material clínicamente no deseable.

15 La acidosis metabólica es otra afección que acompaña a enfermedades asociadas a la función renal inadecuada. El cuerpo humano está obteniendo constantemente iones H^+ del metabolismo de los azúcares, grasas, proteína y ácido láctico (producido en el metabolismo anaerobio). Para mantener un pH constante, el cuerpo debe eliminar iones H^+ . La disminución de la eliminación de iones H^+ se produce en pacientes que padecen enfermedad renal o insuficiencia renal, que produce acidosis metabólica y, por tanto, un bajo pH en sangre debido al exceso de iones H^+ .

20 Los actuales tratamientos para la hiperfosfatemia no tratan la cuestión de la acidosis metabólica. Los presentes inventores han preparado sales de carbonato de polímeros de amina alifática para este fin, sin embargo, los comprimidos preparados a partir de sales de carbonato de polímeros de amina alifática padecen corta estabilidad en almacén. Además, el tiempo de disgregación de los comprimidos hechos de sales de carbonato aumenta con el tiempo cuando se guardan bajo condiciones de almacenamiento normales. Este aumento en el tiempo de disgregación puede conducir a disponibilidad reducida de los componentes activos del fármaco a un paciente.

SUMARIO DE LA INVENCION

25 Ahora se ha encontrado que añadir una fuente de anión monovalente a comprimidos de sales de carbonato de amina alifática aumenta significativamente la estabilidad en almacén, y previene que aumente el tiempo de disgregación con el tiempo cuando los comprimidos se almacenan bajo condiciones de almacenamiento normales. Se ha encontrado además que aumentar el tamaño de partícula de las partículas de polímero de amina alifática en los comprimidos aumenta significativamente la estabilidad en almacén, y previene que aumente el tiempo de disgregación con el tiempo cuando los comprimidos se almacenan bajo condiciones de almacenamiento normales.

30 Según un primer aspecto de la presente invención, se desvela un comprimido según la reivindicación 1, que se recubre opcionalmente con una composición de recubrimiento.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un comprimido recubierto según la reivindicación 3.

Características preferidas de la invención se dan en las reivindicaciones dependientes.

35 En una realización, se desvela un comprimido que comprende una sal de carbonato, bicarbonato, acetato o lactato de un polímero de amina alifática, en el que dicho comprimido mantiene un tiempo de disgregación no superior a 30 minutos a 37 °C y a un pH de al menos 1 cuando se guarda durante un periodo de al menos diez semanas a 60 °C. Preferentemente, el polímero de amina alifática es sevelamer.

40 En otra realización, se desvela un comprimido que comprende una sal de carbonato, bicarbonato, acetato o lactato de un polímero de amina alifática y una fuente de anión monovalente, en el que el anión monovalente comprende al menos 0,05% en peso de los pesos combinados de la sal de carbonato y la fuente de anión monovalente.

45 En otra realización, se desvela una composición que comprende una sal de carbonato, bicarbonato, acetato o lactato de un polímero de amina alifática y una fuente de anión monovalente, en el que el anión monovalente comprende al menos 0,05% en peso del peso combinado de la sal de carbonato y la fuente de anión monovalente. Preferentemente, la composición es para uso farmacéutico y comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se desvela un comprimido que comprende partículas de carbonato de sevelamer, en el que al menos el 95% en volumen de las partículas tienen un diámetro de al menos 45 micrómetros.

50 También se desvela un método de eliminar fosfato de un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido, composición o composición farmacéutica desvelada en el presente documento.

Los comprimidos y composiciones de la presente invención pueden prevenir o mejorar la acidosis, en particular la acidosis en pacientes con enfermedad renal. El tiempo de disgregación de los comprimidos y composiciones de la presente invención no aumenta con el tiempo cuando se guardan en condiciones normales. Además, los comprimidos son estables durante periodos prolongados de tiempo sin la necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas.

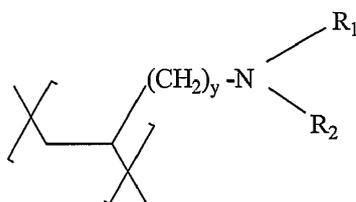
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

Los actuales tratamientos para la hiperfosfatemia no tratan las cuestiones de pH en sangre bajo que frecuentemente acompañan a la insuficiencia renal. El uso de sales de carbonato de polímeros de amina alifática sería útil en tratar esta cuestión, sin embargo, los comprimidos de sales de carbonato frecuentemente padecen cortas estabildades en almacén y tiempos de disgregación que aumentan con el tiempo en condiciones de almacenamiento normales. Se ha descubierto ahora que añadir una fuente de anión monovalente a la sal de carbonato previene el aumento en el tiempo de disgregación de los comprimidos y aumenta la estabilidad en almacén. También se ha descubierto que aumentar el tamaño de partícula del polímero de amina alifática previene el aumento en el tiempo de disgregación de los comprimidos y aumenta la estabilidad en almacén.

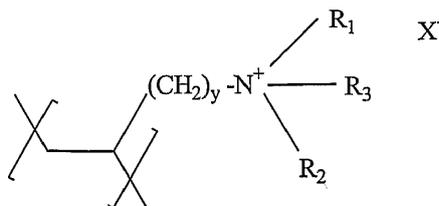
En una realización, se desvela un comprimido que comprende una sal de carbonato, bicarbonato, acetato o lactato de un polímero de amina alifática, en el que dicho comprimido mantiene un tiempo de disgregación de no más de 60 minutos, 45 minutos, 30 minutos, preferentemente 20 minutos, más preferentemente 15 minutos, lo más preferentemente 10 minutos a 37 ± 2 °C. Los comprimidos desvelados presentan estos tiempos de disgregación con respecto a una amplia variedad de intervalos de pH que incluyen condiciones ácidas tales como a pH de al menos 1, más preferentemente a un intervalo de pH de 1-5, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, lo más preferentemente 1-2, incluso más preferentemente a pH 1,2. El tiempo de disgregación puede ser medido usando los procedimientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos 27 - National Formulary 22 (USP 27 - NF 22) que se han adaptado según el Ejemplo 1. En una realización preferida, el tiempo de disgregación de los comprimidos sigue constante durante un periodo de al menos 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 5 semanas, 2 meses, 10 semanas, 3 meses, 6 meses, 1 año, o dos años a 60 °C, cuando se guarda en un recipiente sellado impermeable al agua. Debe entenderse que cuando en el presente documento se habla de sales de carbonato, los solicitantes también se refieren a sales de bicarbonato, acetato y lactato.

Los polímeros de amina se caracterizan por una unidad de repetición que incluye al menos un grupo amino. Los grupos amino pueden ser parte del esqueleto de polímero (por ejemplo, una polialquilenimina tal como polietilenimina), laterales al esqueleto de polímero (por ejemplo, polialilamina), o ambos tipos de grupos amino pueden existir dentro de la misma unidad de repetición y/o polímero. Los polímeros de amina incluyen polímeros de amina alifática y polímeros de amina aromática.

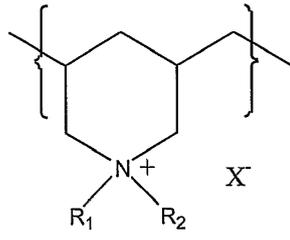
Se obtiene un polímero de amina alifática polimerizando un monómero de amina alifática. Una amina alifática es un hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, de cadena lineal, ramificada o cíclico, que tiene un sustituyente amino y opcionalmente uno o más sustituyentes adicionales. Un monómero de amina alifática es una amina alifática que comprende un grupo polimerizable tal como una olefina. Ejemplos de polímeros de amina alifática incluyen polímeros caracterizados por una o más unidades de repetición expuestas a continuación:



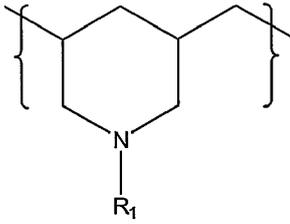
I



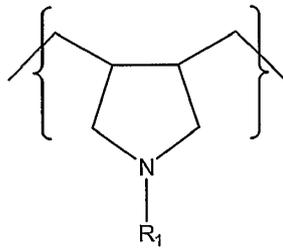
II



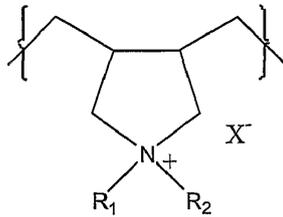
III



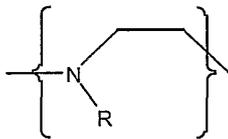
IV



V

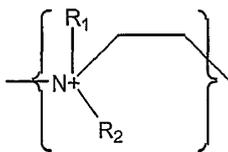


VI



VII

X⁻



VIII

5

10

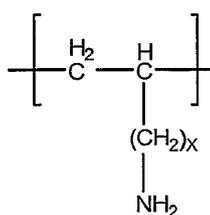
en las que y es un número entero de cero, uno o más (por ejemplo, entre aproximadamente 1 y 10, 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3) y cada R, R₁, R₂ y R₃, independientemente, es H o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, que tiene entre 1 y 25, preferentemente entre 1 y 5 átomos de carbono, tal como aminoalquilo que tiene, por ejemplo, entre 1 y 5 átomos de carbono, ambos incluidos, tal como aminoetilo o poli(aminoetilo)) o grupo arilo sustituido o sin

sustituir (por ejemplo, fenilo), y cada X⁻ es independientemente un contraión negativamente cargado intercambiable. Normalmente, R, R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir.

5 En un polímero preferido usado en la invención, al menos uno de los grupos R, R₁, R₂ o R₃ es un átomo de hidrógeno. En una realización más preferida, cada uno de estos grupos es hidrógeno. En una realización, R, R₁, R₂ y R₃ son H y el polímero comprende unidades de repetición caracterizadas por las fórmulas estructurales I-IV, VII y/o VIII.

10 Como grupo alquilo, o arilo, R, R₁, R₂ o R₃ pueden llevar uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen grupos catiónicos, por ejemplo, grupos amonio cuaternario, o grupos amina, por ejemplo, alquil o arilaminas primarias, secundarias o terciarias. Ejemplos de otros sustituyentes adecuados incluyen hidroxilo, alcoxi, carboxamida, sulfonamida, halógeno, alquilo, arilo, hidracina, guanidina, urea, poli(alquilenimina), tales como poli(etilenimina), y ésteres de ácido carboxílico.

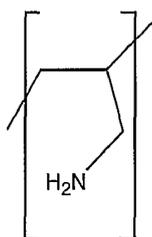
Un ejemplo de un polímero de amina alifática preferido se caracteriza por una o más unidades de repetición de fórmula estructural IX:



IX

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde x es 0 o un número entero entre 1 y 4, preferentemente 1. El polímero representado por la fórmula estructural IX está ventajosamente reticulado por medio de un agente de reticulación multifuncional.

20 Otro polímero preferido para su uso en la invención es la polialilamina, que es un polímero que tiene unidades de repetición de monómeros de alilamina polimerizados. El grupo amina de un monómero de alilo puede estar sin sustituir o sustituido con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, amina, halógeno, fenilo, amida o nitrilo. Preferentemente, los polímeros de polialilamina de la presente invención comprenden unidades de repetición representadas por la fórmula estructural X:



X

25 Un polímero de amina puede ser un homopolímero o un copolímero de uno o más monómeros que contienen amina o un copolímero de uno o más monómeros que contienen amina en combinación con uno o más monómeros que contienen amina o monómeros que no contienen amina diferentes. Los copolímeros que incluyen una o más unidades de repetición representados por las fórmulas estructurales I-X anteriores contienen comonómeros que son preferentemente inertes y no tóxicos. Ejemplos de monómeros que no contienen amina adecuados incluyen alcohol vinílico, ácido acrílico, acrilamida y vinilformamida.

30 También la polialilamina puede ser un copolímero que comprende unidades de repetición de dos o más monómeros de alilo polimerizados diferentes o con unidades de repetición de uno o más monómeros de alilo polimerizados y unidades de repetición de uno o más monómeros no de alilo polimerizados. Ejemplos de monómeros no de alilo adecuados incluyen monómeros de acrilamida, monómeros de acrilato, ácido maleico, monómeros de malimida, monómeros de acilato de vinilo y olefinas sustituidas con alquilo. Preferentemente, sin embargo, las polialilaminas usadas en la presente invención comprenden unidades de repetición únicamente de monómeros de alilamina polimerizados. Más preferentemente, los polímeros de polialilamina usados en la presente invención son homopolímeros. Incluso más preferentemente, los polímeros de polialilamina usados en la presente invención son homopolímeros de unidades de repetición representados por la fórmula estructural X o son homopolímeros reticulados de los mismos.

Preferentemente, un polímero de amina alifática es un homopolímero, tal como una homopolialilamina, homopolivinilamina, homopolidialilamina o polietilenamina. La palabra "amina", como se usa en el presente documento, incluye aminas primarias, secundarias y terciarias, además de grupos amonio tales como trialquilamonio.

- 5 Polímeros de amina aromática comprenden un resto aromático que contiene amina en una o más de las unidades de repetición. Un ejemplo de un polímero de amina aromática es poli(aminoestireno).

Los polímeros de amina usados en la invención se protonaron con H_2CO_3 o HCO_3^- . Preferentemente, menos del 40 %, menos del 30 %, menos del 20 % o menos del 10 % de los grupos amina están protonados. En otra realización del 10 % al 70 %, 20 % al 60 %, 30 % al 50 % o 35 % al 45 % de las aminas están protonadas (por ejemplo, aproximadamente el 40 %), tal como Renage[®] que está comercialmente disponible de Genzyme Corporation.

Los polímeros preferidos empleados en la invención son poliaminas insolubles en agua, no absorbibles, opcionalmente reticuladas. Los polímeros preferidos son alifáticos. Ejemplos de polímeros preferidos incluyen polímeros de polietilenimina, polialilamina, polivinilamina y polidialilamina. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros, como se trata anteriormente, y pueden estar sustituidos o sin sustituir. Estos y otros polímeros que pueden usarse en la invención reivindicada se han desvelado en las patentes de Estados Unidos N.º 5.487.888; 5.496.545; 5.607.669; 5.618.530; 5.624.963; 5.667.775; 5.679.717; 5.703.188; 5.702.696; 5.693.675; 5.900.475; 5.925.379; 6.083.497; 6.177.478; 6.083.495; 6.203.785; 6.423.754; 6.509.013; 6.556.407; 6.605.270; y 6.733.780. Polímeros adecuados para su uso en la invención también se desvelan en las solicitudes de EE.UU. N.º 08/823.699 (ahora abandonada); 08/835.857 (ahora abandonada); 08/470.940 (ahora abandonada); 08/927.247 ahora abandonada; 08/964.498; 09/691.429; 10/125.684; 10/158.207; 10/322.904; 10/441.157; y 10/766.638.

Preferentemente, el polímero se convierte en insoluble en agua por reticulación, tal como con un agente de reticulación multifuncional. El agente de reticulación normalmente se caracteriza por grupos funcionales que reaccionan con el grupo amino del monómero. Alternativamente, el agente de reticulación puede caracterizarse por dos o más grupos vinilo que se someten a polimerización libre de radicales con el monómero de amina. El grado de polimerización en los polímeros reticulados generalmente no puede determinarse.

Ejemplos de agentes de reticulación multifuncionales adecuados incluyen diacrilatos y dimetacrilatos (por ejemplo, diacrilato de etilenglicol, diacrilato de propilenglicol, diacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de propilenglicol, dimetacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol y diacrilato de polietilenglicol), metilénbisacrilamida, metilénbismetacrilamida, etilénbisacrilamida, etilénbismetacrilamida, etilidénbisacrilamida, divinilbenceno, bisfenol A, dimetacrilato y diacrilato de bisfenol A. El agente de reticulación también puede incluir cloruro de acrilóilo, epiclorhidrina, diglicidil éter de butanodiol, diglicidil éter de etanodiol, dicloruro de succinilo, el diglicidil éter de bisfenol A, dianhídrido piromelítico, toluenodiisocianato, etilendiamina y succinato de dimetilo.

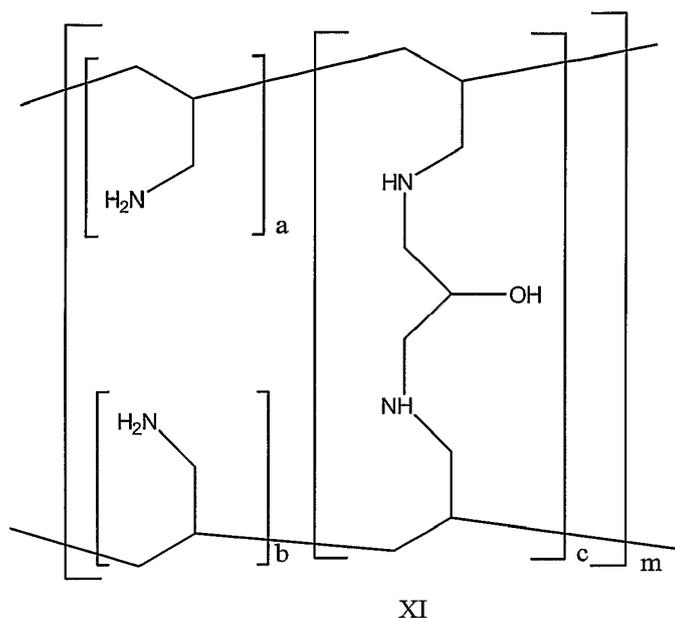
El nivel de reticulación convierte los polímeros en insolubles y sustancialmente resistentes a la absorción y degradación, limitando así la actividad del polímero al tubo gastrointestinal, y reduciendo los posibles efectos secundarios en el paciente. Las composiciones tienden así a ser de actividad no sistémica. Normalmente, el agente de reticulación está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-35 % o aproximadamente el 0,5-25 % (tal como de aproximadamente el 2,5-20 % o aproximadamente el 1-10 %) en peso, basado en el peso total de monómero más agente de reticulación.

En algunos casos, los polímeros se reticulan después de la polimerización. Un método de obtención de tal reticulación implica la reacción del polímero con reticulantes difuncionales, tales como epiclorhidrina, dicloruro de succinilo, el diglicidil éter de bisfenol A, dianhídrido piromelítico, toluenodiisocianato y etilendiamina. Un ejemplo típico es la reacción de poli(etilenimina) con epiclorhidrina. En este ejemplo, la epiclorhidrina (1 a 100 partes) se añade a una disolución que contiene polietilenimina (100 partes) y se calienta para promover la reacción. Otros métodos de inducción de la reticulación en materiales ya polimerizados incluyen, pero no se limitan a, exposición a radiación ionizante, radiación ultravioleta, haces de electrones, radicales y pirólisis.

Ejemplos de agentes de reticulación preferidos incluyen epiclorhidrina, diglicidil éter de 1,4-butanodiol, diglicidil éter de 1,2-etanodiol, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,3-dibromopropano, 1,2-dibromoetano, dicloruro de succinilo, dimetilsuccinato, toluenodiisocianato, cloruro de acrilóilo y dianhídrido piromelítico. La epiclorhidrina es un agente de reticulación preferido, debido a su alta disponibilidad y bajo coste. La epiclorhidrina también es ventajosa debido a su bajo peso molecular y naturaleza hidrófila, aumentando la capacidad de hinchamiento en agua y las propiedades de gel de la poliamina. La epiclorhidrina forma grupos de reticulación de 2-hidroxipropilo. En una realización preferida, la presente invención es un polímero de polialilamina reticulado con epiclorhidrina.

Normalmente, entre aproximadamente el 9 % y aproximadamente el 30 % de los átomos alílicos del nitrógeno están unidos a un grupo de reticulación, preferentemente entre el 15 % y aproximadamente el 21 %.

En una realización preferida, el polímero de polialilamina usado en la presente invención es polialilamina reticulada con aproximadamente el 9,0-9,8 % en peso/peso de epiclorhidrina, preferentemente el 9,3-9,5 %, que se conoce como sevelamer. La estructura se representa a continuación:



donde:

la suma de a y b (el número de grupos de amina primaria) es 9;

c (el número de grupos de reticulación) es 1;

5 n (la fracción de aminas protonadas) es 0,4; y

m es un número grande (para indicar red de polímero extendida).

Normalmente, la cantidad de epíclorhidrina se mide como un porcentaje del peso combinado de polímero y agente de reticulación.

10 Los polímeros también pueden derivatizarse adicionalmente; ejemplos incluyen polímeros de amina alquilada, como se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N.º 5.679.717, 5.607.669 y 5.618.530. Agentes alquilantes preferidos incluyen grupos hidrófobos (tales como grupos hidrófobos alifáticos) y/o grupos alquilo de amonio cuaternario o sustituidos con amina.

15 La polialilamina no reticulada y reticulada y la polivinilamina son generalmente conocidas en la técnica y están comercialmente disponibles. Métodos para la fabricación de polialilamina y polivinilamina, y derivados reticulados de las mismas, se describen en las patentes de EE.UU. anteriores. Patentes por Harada et al. (patentes de EE.UU. N.º 4.605.701 y 4.528.347), también describen métodos de fabricación de polialilamina y polialilamina reticulada. Una patente por Stuttz et al. (patente de EE.UU. N.º 6.180.754) describe un método adicional de fabricación de polialilamina reticulada.

20 En otras realizaciones, el polímero puede ser un homopolímero o copolímero de polibutenilamina, polilisina o poliarginina. Alternativamente, el polímero puede ser un polímero aromático, tal como un poliestireno sustituido con amina o amonio (por ejemplo, colestiramina).

25 No se cree que el peso molecular de los polímeros de la invención sea crítico, a condición de que el peso molecular sea lo suficientemente grande de manera que el polímero no sea absorbible por el tubo gastrointestinal. Normalmente, el peso molecular es al menos 1000. Por ejemplo, el peso molecular puede ser de: aproximadamente 1000 a aproximadamente 5 millones, aproximadamente 1000 a aproximadamente 3 millones, aproximadamente 1000 a aproximadamente 2 millones o aproximadamente 1000 a aproximadamente 1 millón.

30 Como se ha descrito anteriormente, los polímeros están protonados y se administran en forma de una sal. Por "sal" se indica que el grupo nitrógeno en la unidad de repetición está protonado para crear un átomo de nitrógeno positivamente cargado asociado a un contraión negativamente cargado. Preferentemente, la sal es una sal de ácido débil tal como carbonato, bicarbonato, acetato o lactato.

35 En una realización, la presente invención es un comprimido o composición que comprende una sal de carbonato de un polímero de amina alifática y una fuente de anión monovalente, en el que el anión monovalente comprende al menos el 0,01 %, preferentemente el 0,05 %, más preferentemente un intervalo del 0,01 % al 2 %, 0,05 % al 1 %, 0,08 % al 0,5 %, o 0,1 % al 0,3 %, en peso de los pesos combinados de la sal de carbonato y la fuente de anión monovalente.

El anión monovalente está seleccionado para minimizar los efectos adversos sobre el paciente. Ejemplos de aniones adecuados incluyen iones orgánicos, iones inorgánicos, o una combinación de los mismos, tales como haluros (Cl^- , I^- , F^- y Br^-), $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$, HSO_4^- , acetato, lactato, butirato, propionato, sulfato, citrato, tartrato, nitrato, sulfonato, oxalato, succinato o palmoato. Aniones preferidos son haluros, lo más preferentemente cloruro. El anión monovalente es distinto de HCO_3^- .

En una realización, la fuente de anión monovalente es un ácido farmacéuticamente aceptable, amonio o sal metálica de un anión monovalente. Por ejemplo, la fuente de anión monovalente puede ser una sal de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, lantánido o actínido de un anión monovalente. La fuente de anión monovalente puede ser amonio, un amonio mono, di, tri o tetra-alkilado. Cualquiera de los aniones monovalentes anteriormente descritos puede combinarse con cualquiera de los metales enumerados anteriormente, en lugar de H^+ . Preferentemente, la fuente de anión monovalente es cloruro sódico o ácido clorhídrico. En una realización, el comprimido o composición comprende una sal de carbonato de sevelamer y cloruro sódico. En una realización preferida, el comprimido o composición comprende una sal de carbonato de sevelamer y polvo de cloruro sódico. En otra realización preferida, el comprimido o composición comprende una sal de carbonato de sevelamer recubierta con una disolución de cloruro sódico. En otra realización más, el comprimido o composición comprende una sal de carbonato de sevelamer y ácido clorhídrico.

En la realización anteriormente descrita, el anión monovalente, por ejemplo, los iones cloruro comprenden 0,01 %, preferentemente 0,05 %, más preferentemente un intervalo del 0,01 % al 2 %, 0,05 % al 1 %, 0,08 % al 0,5 %, o 0,1 % al 0,3 % el peso de la sal de carbonato del polímero de amina alifática más el peso de la sal metálica o ácido, por ejemplo el peso de carbonato de sevelamer más el peso de cloruro sódico.

En otra realización, la fuente de anión monovalente es una sal de anión monovalente de un polímero de amina alifática que comprende una unidad de repetición representada por las fórmulas estructurales I-XI anteriores. La combinación de una sal de carbonato de un polímero de amina alifática y una sal de anión monovalente de un polímero de amina alifática, se define en el presente documento como un "polímero físicamente mixto". La sal de anión monovalente del polímero de amina alifática puede ser el mismo polímero de amina alifática o uno diferente como sal de carbonato del polímero de amina alifática. Preferentemente, la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática es polialilamina, más preferentemente la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática es un homopolímero, lo más preferentemente la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática es sevelamer. En una realización preferida, la fuente de anión monovalente es un sal de haluro de sevelamer, más preferentemente cloruro de sevelamer (comercializado con el nombre comercial RENAGEL®). En otra realización preferida, la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática es una sal de cloruro de sevelamer y la sal de carbonato de polímero de amina alifática es carbonato de sevelamer.

En la realización anteriormente descrita, la sal de carbonato del polímero de amina alifática y la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática están preferentemente a una relación molar de 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:9, 1:6, 1:4, 1:3, 1:2 o 1:1 de anión monovalente:sal de carbonato, más preferentemente a una relación molar de 1:4 de anión monovalente:sal de carbonato. En esta realización, el anión monovalente, por ejemplo, los iones cloruro, comprenden al menos 0,01 %, preferentemente 0,05 %, más preferentemente a un intervalo del 0,01 % al 2 %, 0,05 % al 1 %, 0,08 % al 0,5 %, o 0,1 % al 0,3 % en peso del peso de la sal de carbonato del polímero de amina alifática más el peso de la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática, por ejemplo, el peso de carbonato de sevelamer más el peso de cloruro de sevelamer.

En otra realización, la fuente de anión monovalente es la sal de carbonato de un polímero de amina alifática. En esta realización, el polímero de amina alifática comprende principalmente iones carbonato, pero también comprende además un anión monovalente distinto de carbonato. En esta realización, la presente invención es un comprimido que comprende un carbonato mixto y la sal de anión monovalente de un polímero de amina alifática. La combinación de una sal de carbonato y una sal de anión monovalente en un único polímero de amina alifática se define en el presente documento como un "polímero químicamente mixto". El polímero de amina alifática comprende unidades de repetición representadas por las fórmulas estructurales I-XI anteriores; preferentemente, el polímero de amina alifática es sevelamer. Cualquier anión monovalente descrito anteriormente puede usarse en esta realización. Preferentemente, la sal de anión monovalente es una sal de haluro, más preferentemente una sal de cloruro. Preferentemente, la mezcla de sal de carbonato con respecto a sal de anión monovalente está a una relación molar de anión monovalente:carbonato de 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:4 o 1:1. En esta realización, el anión monovalente, por ejemplo, los iones cloruro, comprenden al menos 0,01 %, preferentemente 0,05 %, más preferentemente a un intervalo 0,01 % al 2 %, 0,05 % al 1 %, 0,08 % al 0,5 %, o 0,1 % al 0,3 % en peso del peso del carbonato mixto y sal de anión monovalente del polímero de amina alifática, por ejemplo, el peso de sevelamer con tanto iones carbonato como cloruro.

Estos polímeros químicamente mixtos pueden prepararse añadiendo, por ejemplo, disolución acuosa de carbonato sódico y/o bicarbonato sódico a una disolución acuosa de cloruro de sevelamer. Las relaciones de sales con respecto a cloruro de sevelamer pueden variarse con el fin de conseguir la relación de sal deseada en el polímero químicamente mixto. Relaciones molares preferidas incluyen 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:4 o 1:1 de clorhidrato de sevelamer:carbonato.

En otra realización, el polímero químicamente mixto de amina alifática puede mezclarse con una sal de carbonato de un polímero de amina alifática. Los polímeros de amina alifática comprenden unidades de repetición representadas por las fórmulas estructurales I-XI anteriores y pueden ser iguales o diferentes. Preferentemente, el polímero químicamente mixto y el polímero de sal de carbonato son sevelamer. Los aniones preferidos en el polímero químicamente mixto son como se han descrito anteriormente. Preferentemente, el polímero químicamente mixto y el polímero de carbonato están a una relación molar de sal químicamente mixta:carbonato de 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:4 o 1:1.

El aumentar el tamaño de partícula de las partículas de polímero de amina alifática produce un aumento en la estabilidad en almacén de los comprimidos de la presente invención y previene que aumente el tiempo de disgregación de los comprimidos con el tiempo. Las partículas comprenden un polímero de amina alifática, preferentemente polímero de polialilamina, más preferentemente un homopolímero, lo más preferentemente sevelamer, y opcionalmente uno o más componentes farmacéuticamente aceptables adicionales. En una realización preferida, las partículas comprenden al menos 80 %, preferentemente al menos 90 %, más preferentemente al menos 95 %, lo más preferentemente al menos 100 %, en peso de polímero de amina alifática.

En una realización, la presente invención es un comprimido que comprende partículas de una sal de carbonato de polímero de amina alifática, preferentemente polímero de polialilamina, más preferentemente sevelamer, lo más preferentemente carbonato de sevelamer, en el que al menos el 95 % en volumen de las partículas tienen un diámetro de al menos 45 micrómetros, al menos 60 micrómetros, al menos 80 micrómetros o al menos 100 micrómetros.

Estas partículas de polímero de amina alifática pueden combinarse con, por ejemplo, un excipiente, vehículo o diluyente, para formar los comprimidos o composiciones de la presente invención.

Los comprimidos de la presente invención pueden comprender uno o más excipientes, tales como aglutinantes, deslizantes y lubricantes, que son muy conocidos en la técnica. Excipientes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, silicato de magnesio, silicato de calcio, sacarosa, celulosa, estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, talco, estearato de cinc y estearilfumarato de sodio, un derivado de celulosa tal como carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, goma arábica, tragacanto, pectina, gelatina, polietilenglicol. Preferentemente, el derivado de celulosa es celulosa microcristalina, más preferentemente Ceolus® (Asahi Kasei Chemicals Corporation).

Los comprimidos de la invención se preparan por un método que comprende las etapas

- (1) hidratar o secar el polímero de amina alifática al nivel de humedad deseado;
- (2) mezclar el polímero de amina alifática con cualquier excipiente que vaya a incluirse; y
- (3) comprimir la mezcla usando tecnología de formación de comprimidos convencional.

El comprimido se recubre opcionalmente, es decir, el polímero de amina alifática y los excipientes forman un núcleo rodeado por un recubrimiento. En una realización, la composición de recubrimiento comprende un derivado de celulosa y un agente plastificante. El derivado de celulosa es, preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). El derivado de celulosa puede estar presente como una disolución acuosa. Disoluciones de hidroxipropilmetilcelulosa adecuadas incluyen aquellas que contiene HPMC de baja viscosidad y/o HPMC de alta viscosidad. Derivados de celulosa adecuados adicionales incluyen éteres de celulosa útiles en las formulaciones de recubrimiento de película. El agente plastificante puede ser, por ejemplo, un monoglicérido acetilado tal como monoglicérido diacetilado. La composición de recubrimiento puede incluir además un pigmento seleccionado para proporcionar un recubrimiento de comprimido del color deseado. Por ejemplo, para producir un recubrimiento blanco, puede seleccionarse un pigmento blanco, tal como dióxido de titanio.

En una realización, el comprimido recubierto de la invención puede prepararse por un método que comprende la etapa de poner en contacto un núcleo de comprimido de la invención, como se ha descrito anteriormente, con una disolución de recubrimiento que comprende un disolvente, al menos un agente de recubrimiento disuelto o suspenso en el disolvente y, opcionalmente, uno o más agentes plastificantes. Preferentemente, el disolvente es un disolvente acuoso, tal como agua o un tampón acuoso, o un disolvente acuoso/orgánico mixto. Agentes de recubrimiento preferidos incluyen derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Normalmente, el núcleo de comprimido se pone en contacto con la disolución de recubrimiento hasta que el peso del núcleo de comprimido haya aumentado una cantidad que oscila de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 6 %, que indica la deposición de un recubrimiento adecuado sobre el núcleo de comprimido para formar un comprimido recubierto.

En una realización preferida, la composición de sólidos de la disolución de recubrimiento es:

Material	% EN PESO/PESO
HPMC de baja viscosidad Tipo 2910, cUSP	38,5 %

HPMC de alta viscosidad Tipo 2910, cUSP	38,5 %
Monoglicérido diacetilado	23,0 %

Los comprimidos pueden recubrirse en una recubridora de paila giratoria como se conoce en la técnica o cualquier otro aparato de recubrimiento convencional tal como una recubridora de columna o una recubridora continua.

5 La presente invención también engloba composiciones farmacéuticas distintas de comprimidos. Estas composiciones farmacéuticas comprenden un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y una sal de carbonato de un polímero de amina alifática y una fuente de anión monovalente como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, la fuente de anión monovalente comprende al menos el 0,01 %, preferentemente el 0,05 %, más preferentemente a un intervalo del 0,01 % al 2 %, 0,05 % al 1 %, 0,08 % al 0,5 % o 0,1 % al 0,3 % en peso del peso combinado de la sal de carbonato y la fuente de anión monovalente.

10 Los polímeros de amina alifática, comprimidos y composiciones de la presente invención se administran preferentemente por vía oral. Pueden administrarse al sujeto solos o en una composición farmacéutica, y opcionalmente, uno o más fármacos adicionales. Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen preferentemente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable adecuado para convertir el compuesto o mezcla administrable por vía oral. Los principios activos pueden mezclarse o combinarse con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable convencional. Se entenderá por aquellos expertos en la materia que cualquier modo
15 de administración, vehículo o excipiente convencionalmente empleado y que sea inerte con respecto al agente activo puede utilizarse para preparar y administrar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Ilustrativos de tales métodos, vehículos y excipientes son aquellos descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

20 Las formulaciones de la presente invención para su uso en un sujeto comprenden el agente, junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables para él, y opcionalmente otros componentes terapéuticos. Los vehículos o diluyentes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el agente con el vehículo o diluyente que constituye uno
25 o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el agente con los vehículos y entonces, si fuera necesario, dividiendo el producto en dosificaciones unitarias de los mismos.

30 Aquellos expertos en la materia serán conscientes de que las cantidades de los diversos componentes de las composiciones de la invención que van a administrarse según el método de la invención a un sujeto dependerán de aquellos factores indicados anteriormente.

35 Las composiciones de la invención pueden formularse como un comprimido, sobre, suspensión, formulación alimentaria, trocisco, cápsula, elixir, suspensión, jarabe, oblea, chicle o pastilla para chupar. Una formulación de jarabe generalmente consistirá en una suspensión o disolución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, glicerina o agua, con un agente aromatizante o colorante. Si la composición está en forma de un comprimido, pueden emplearse uno o más vehículos farmacéuticos rutinariamente usados para preparar
40 formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa y sacarosa. Si la composición está en forma de una cápsula, el uso de encapsulación rutinaria es generalmente adecuado, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente mencionados en una cubierta de cápsula de gelatina dura. Si la composición está en forma de una cápsula de cubierta de gelatina blanda, pueden considerarse vehículos farmacéuticos rutinariamente usados para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cubierta de cápsula de gelatina blanda.

45 Los polímeros de amina alifática, comprimidos y composiciones pueden administrarse como unidades de dosificación múltiple o como una unidad de dosificación única. Como se usa en el presente documento, una unidad de dosificación puede ser un comprimido, sobre, suspensión, formulación alimentaria, trocisco, cápsula, elixir, suspensión, jarabe, oblea, chicle o similares preparado por procedimientos reconocidos en la técnica. Preferentemente, una unidad de dosificación es un comprimido, cápsula, sobre, lechada, suspensión o formulación alimentaria, más preferentemente la unidad de dosificación es un comprimido, lechada, suspensión o formulación alimentaria, lo más preferentemente la unidad de dosificación es un comprimido o sobre. Normalmente, la dosis deseada de un polímero de amina alifática se administra como múltiples comprimidos o cápsulas, o una dosis única
50 de un sobre, lechada, formulación alimentaria, suspensión o jarabe.

55 En un ejemplo, la unidad de dosificación es un comprimido recubierto de película ovalado que contiene tanto 800 mg como 400 mg de sevelamer en una base anhidra. Los principios inactivos son cloruro sódico, estearato de cinc, Ceolus[®], hipromelosa y monoglicérido diacetilado. En otra realización más, la unidad de dosificación es una cápsula de gelatina dura que contiene 403 mg de sevelamer en una base anhidra. Los principios inactivos son cloruro sódico, estearato de cinc, Ceolus[®], hipromelosa y monoglicérido diacetilado.

Los polímeros de amina alifática, comprimidos y composiciones de la presente invención se administran preferentemente con las comidas.

5 Los métodos de la invención implican el tratamiento de pacientes con hiperfosfatemia. El fosfato en suero elevado está comúnmente presente en pacientes con insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia no tratada aguda, sobremedicación con sales de fosfato y destrucción aguda de tejido como se produce durante rabdomiólisis y tratamiento de tumores malignos.

10 Como se usa en el presente documento, un sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano, pero también puede ser un animal en necesidad de tratamiento veterinario, tal como un animal de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), un animal de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) o un animal de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, y similares).

Una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto es aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que está tratándose. Como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un aglutinante de fosfato significa una cantidad que es eficaz en disminuir los niveles de fosfato en suero del paciente a la que se administra.

15 Dosificaciones típicas de aglutinantes de fosfato oscilan de aproximadamente 5 miligramos/día a aproximadamente 10 gramos/día, preferentemente de aproximadamente 50 miligramos/día a aproximadamente 9 gramos/día, más preferentemente de aproximadamente 1 gramo/día a aproximadamente 8 gramos/día, incluso más preferentemente aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 7 gramos, lo más preferentemente aproximadamente 4 gramos/día a aproximadamente 6 gramos/día. Los aglutinantes de fosfato de la presente invención pueden administrarse al
20 menos cuatro veces por día con las comidas, al menos tres veces por día con las comidas, al menos dos veces por día con las comidas, al menos una vez al día con las comidas (véase la solicitud provisional de EE.UU. N.º 60/623.985).

EXEMPLIFICACIÓN

EJEMPLO 1

25 Mejor compactibilidad y tiempo de disgregación de la sal de carbonato de amina alifática mixta y formulación de anión monovalente en comparación con la formulación que contiene carbonato de sevelamer solo.

El término "sal físicamente mixta" se refiere a mezclar en seco HCl de sevelamer y API carbonato de sevelamer (2 compuestos). El cloruro total estuvo dirigido a estar en el intervalo del 4 al 6 %.

30 Basándose en las relaciones de clorhidrato de sevelamer con respecto a carbonato de sevelamer usadas, se calculó el % de LOD para la mezcla final de clorhidrato de sevelamer y carbonato de sevelamer. Para la humectación de la mezcla al % de pérdida por desecación (LOD) objetivo, el API clorhidrato de sevelamer, API carbonato de sevelamer y Ceolus[®] se añadieron directamente a Diosna (un equipo de humectación/granulador de alto cizallamiento). La mezcla se mezcló durante 3 minutos usando el impulsor girando a 435 rpm. Entonces se añadió agua purificada a la mezcla usando un frasco pulverizador para lograr la LOD objetivo en un granulador Diosna durante un periodo de
35 mezcla de 20 minutos. La mezcla se mezcló durante 3 minutos adicionales a una velocidad del impulsor de 435 rpm. La mezcla se transfirió del bol de Diosna a una bolsa de plástico de doble revestimiento que entonces se cerró de forma segura y se guardó en un recipiente de plástico. La mezcla humedecida se dejó equilibrar durante 24 horas.

40 Después de 24 horas, se pesaron las cantidades requeridas de material humedecido y lubricante. El material humedecido se cribó usando un co-molino acoplado con un tamiz de 600 micrómetro con el impulsor girando a 2500 rpm. Una porción de la mezcla humedecida se mezcló en la bolsa con lubricante apropiado, se pasó a través de un tamiz de 600 micrómetro y una segunda porción de sevelamer humedecido se pasó a través del tamiz de 600 micrómetros. La mezcla humedecida y el lubricante se mezclaron entonces en una mezcladora en V a 115 revoluciones.

45 La mezcla de polvo se comprimó en comprimidos usando una prensa de comprimidos giratoria (Jenn-Chiang Machinery Co. Ltd., (JCMCO)) ajustada para cumplir el peso y la dureza objetivos. La prensa se configuró con 1 estación de herramientas de compresión B que tenía el mismo área superficial que las herramientas comerciales (0,405' x 0,748"). Los comprimidos se comprimieron usando diferentes parámetros de compresión. Se determinó una compactibilidad promedio (relación de dureza de comprimido con respecto a la fuerza de compresión principal usada en la prensa de comprimidos) de estas condiciones. Los comprimidos se desempolvieron. Este proceso se hizo
50 generalmente a 0,5 a 1,5 kg de escala.

La prueba de disgregación de los comprimidos se realizó en líquido gástrico simulado USP sin enzimas que tenía un pH de 1,2 (HCl 0,1 N). Los detalles del aparato de disgregación y el procedimiento seguido se describen a continuación.

Aparato de prueba de disgregación (USP27/NF22):

El aparato consistió en un conjunto de cesta-bastidor, un vaso de precipitados de 1000 ml, una disposición termostática para calentar el líquido entre 35 °C y 39 °C, y un dispositivo para subir y bajar la cesta en el líquido de inmersión a una velocidad de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto.

- 5 El conjunto de cesta-bastidor consistió de seis tubos transparentes de extremo abierto. Los tubos se mantuvieron en una posición vertical por dos placas de plástico con seis orificios equidistantes desde el centro de la placa e igualmente separados entre sí. Unida a la superficie inferior de la placa inferior estaba una tela de alambre de acero inoxidable tejida que tenía ligamento tafetán cuadrado con aberturas de 1,8 a 2,2 mm de malla y con un diámetro de alambre de $0,63 \pm 0,03$ mm. También se puso un tamiz de 10 de malla sobre la parte superior de la cesta para evitar
- 10 que el comprimido se saliera durante la prueba de disgregación. Se proporcionó un medio adecuado para suspender el conjunto de cesta-bastidor del dispositivo de subida y bajada usando un punto sobre su eje.

Procedimiento de prueba:

- 15 Se dispuso el líquido gástrico simulado USP sin enzimas que tiene un pH de 1,2 (HCl 0,1 N) (900 ml) en el vaso de precipitados de 1000 ml y se calentó a 37 °C usando el baño de agua del aparato de disgregación. Se probaron dos comprimidos poniendo cada uno en tubos separados en el conjunto de cesta-bastidor y se colocó un tamiz de 10 de malla encima para prevenir que se salieran los comprimidos. Se encendió el dispositivo de subida y bajada y se observaron los comprimidos para el tiempo de ruptura (es decir, el tiempo cuando el recubrimiento sobre el comprimido se rompe primero y el polímero empieza a salir) y el tiempo de disgregación (es decir, el tiempo cuando el comprimido se disgrega completamente y sale del tubo del conjunto de cesta-bastidor).
- 20 Se evaluaron las formulaciones de sal físicamente mezcladas que contienen Componente farmacéutico activo (API) de clorhidrato de sevelamer y carbonato de sevelamer. Los datos sugirieron que la formulación físicamente mixta tenía mejor compactibilidad y tiempo de disgregación en comparación con la formulación que contenía API carbonato de sevelamer solo (véase la Tabla 1). El tiempo de disgregación para los comprimidos fabricados usando el enfoque de sal físicamente mixto fue significativamente más rápido en comparación con la formulación que
- 25 contiene API de carbonato de sevelamer solo.

Tabla 1: Comparación de carbonato de sevelamer frente a enfoques de mezcla física

Enfoque	% de LOD	% de Ceolus	% de CSD	Lubricante usado	% de lubricante	Clorhidrato de sevelamer lote N.º	Carbonato de sevelamer lote N.º	Relación en peso de HCl de sev.: CO3 de sev.	Dureza (N)	Tiempo de disgregación (minutos) de comprimidos de núcleo guardados a 60 °C. Realizado a pH 1,2 con disco y tamiz			
										Promedio t =0	Promedio 1 semana	Promedio 2 semanas	Promedio 3 semanas
Carbonato de sevelamer solo	10,5	14	0,25	Dibehenato de glicerilo	1,2	Na	2416344	NA	431	3,2	32,4	34,8	36,8
Físicamente mixto	8	0	0,375	Ácido esteárico	0,4	2448260	2416344	1 a 3	386	25	2,7	2,4	24
									327	ND	ND	ND	ND
Físicamente mixto	8	0	0,375	Ácido esteárico	0,4	2448260	2416344	1 a 6	98	1,7	ND	0,7	1,4
									90	2,3	ND	ND	2,2

ES 2 621 553 T3

Los resultados anteriores muestran que la formulación físicamente mixta puede proporcionar compactibilidad deseable y los tiempos de disgregación siguen siendo más estables con el tiempo en comparación con la formulación que contiene carbonato de sevelamer solo.

EJEMPLO 2

- 5 Efecto de diversas relaciones de HCl de sevelamer con respecto a carbonato de sevelamer sobre la compactibilidad, fuerzas de expulsión y tiempos de disgregación.

10 Se evaluaron las relaciones de clorhidrato de sevelamer con respecto a carbonato de sevelamer de 1:1, 1:3, 1:6 y 1:9 usando los excipientes usados en la formulación Renagel® (800 mg de API activo, 8 % de LOD objetivo, 0,375 % de dióxido de silicio coloidal y 0,4 % de ácido esteárico) (véase la Tabla 2). Todos los experimentos se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 1

Tabla 2: Efecto de diversas relaciones de HCl de sevelamer con respecto a carbonato de sevelamer sobre los tiempos de disgregación.

Formulación: 8 % de LOD, sin Ceolus, 0,375 % de dióxido de silicio coloidal (CSD), 0,4 % de ácido esteárico							
Relación en peso de HCl de sev.: CO3 de sev.	PC (kN)	CF (kN)	Compactibilidad (N/kN)	Tiempo de disgregación (minutos) de comprimidos de núcleo guardados a 60 °C. Realizado a pH 1,2 con disco y tamiz			
				Promedio t =0	Promedio 1 semana	Promedio 2 semanas	Promedio 3 semanas
1 a 1	15	19	15,9	0,8	1,9	1,3	1,3
1 a 3	15	44	8,7	2,5	2,7	2,4	2,4
1 a 6	15	45	2,2	1,7	ND	0,7	1,4
1 a 9	15	45	2,0	2,3	ND	ND	2,2

ND: No determinado, PC: fuerza de precompresión; CF: fuerza de compresión; prueba de disgregación, n=2

- 15 Basándose en los estudios anteriores, puede observarse que el tiempo de disgregación se mantiene en un intervalo farmacéuticamente aceptable con todas las relaciones de cloruro con respecto a sales de carbonato evaluadas.

EJEMPLO 3

Comparación de sales físicamente mixtas con sales químicamente mixtas

20 Todos los experimentos se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 1. Como puede apreciarse de la Tabla 3, la sal químicamente mixta también produjo tiempos de disgregación farmacéuticamente aceptables.

La sal químicamente mixta se preparó añadiendo clorhidrato de sevelamer a una disolución acuosa de carbonato sódico y bicarbonato sódico.

Tabla 3: Comparación de sal físicamente mixta y químicamente mixta

Enfoque	% de LOD	% de Ceolus	Lubricante usado	% de lubricante	Clorhidrato de sevelamer lote N.º	Carbonato de sevelamer lote N.º	% de cloruro	Dureza (N)	Tiempo de disgregación (minutos) de comprimidos de núcleo guardados a 60 °C. Realizado a pH 1,2 con disco y tamiz			
									Promedio t =0	Promedio 1 semana	Promedio 2 semanas	Promedio 3 semanas
Físicamente mixto	10,5	5	PRUV	0,5	2448260	2416344	4	488	1,1	24	2,8	3,3
Químicamente mixto	10,5	5	PRUV	0,5	NA	NA	5	305	12,1	11,3	11,2	11,5
Físicamente mixto	10,5	5	Estearato de cinc	0,5	2448260	2416344	4	488	1,0	4,4	4,9	5,2
Químicamente mixto	10,5	5	Estearato de cinc	0,5	NA	NA	5	116	7,1	6,7	6	6,2

EJEMPLO 4

Comparación de carbonato de sevelamer con cloruro sódico y sin cloruro sódico

Todos los experimentos se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 1. Como puede apreciarse de la Tabla 4, el tiempo de disgregación aumentó mucho más en el caso del carbonato de sevelamer sin cloruro sódico.

5

Tabla 4: Comparación de carbonato de sevelamer con cloruro sódico y sin cloruro sódico

Enfoque	% de LOD	% de Ceolus	Lubricante usado	Carbonato de sevelamer lote N.º	Dureza (N)	Tiempo de disgregación (minutos) de comprimidos de núcleo guardados a 60 °C. Realizado a pH 1,2 con disco y tamiz			
						Promedio t = 0	Promedio 1 semana	Promedio 2 semanas	Promedio 3 semanas
Sin cloruro sódico	10,5	14	Estearilfumarato de sodio	2416570	194	2,7	24,2	ND	29,5
0,25 % de cloruro sódico	10,5	15	Estearilfumarato de sodio	2416344	352	3,9	8,8	9,4	13,4

De los estudios anteriores, se determinó que la adición de cloruro sódico a carbonato de sevelamer disminuye significativamente el aumento en el tiempo de disgregación.

EJEMPLO 5

Efecto del corte del tamaño de partícula sobre el comportamiento de disgregación y compactibilidad

5 Se compararon diferentes tamaños de partícula para el efecto sobre la compactibilidad y tiempo de disgregación usando una formulación de: 6,5 % de LOD (humedad de API "tal cual"), 25 % de Ceolus® KG 802, 1,2 % de dibehenato de glicerilo, sin dióxido de silicio coloidal (CSD), (API: 20 % de carbonato). Todos los experimentos se llevaron a cabo como en el Ejemplo 1. Las condiciones de compresión fueron: fuerza de precompresión: 15 kN, fuerza de compresión: 45 kN y velocidad: 20 rpm. Los resultados pueden observarse en la Tabla 5.

10 Tabla 5: Efecto del corte del tamaño de partícula sobre el comportamiento de disgregación y compactibilidad.

Número de cuaderno de laboratorio	Cortes del tamaño de partícula (micrómetro)	Fuerza de expulsión (N)	Compacto (N/kN)	Tiempo de disgregación (minutos) de los comprimidos de núcleo guardados a 60 °C. Realizado a pH 1,2 con disco y tamiz.			
0495-200	API "tal cual"	316	8,2	2,6	12,6	15,0	15,0
0484-170	>53	326	8,2	1,9	ND	6,3	7,2
0484-171	>75	316	6,9	1,8	ND	5,5	6,2
0484-172	>90	320	6,3	1,5	ND	4,9	5,5
0484-138	>106	330	5,8	1,0	4,4	5,2	4,5

Los resultados anteriores muestran que las formulaciones con elevados tamaños de partícula mantienen un tiempo de disgregación más estable con el tiempo en comparación con las formulaciones con tamaños de partícula más pequeños.

15

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende carbonato de sevelamer y cloruro sódico, en el que el cloruro del cloruro sódico está presente en un intervalo de entre el 0,05 y el 1 % en peso con respecto a los pesos combinados del carbonato de sevelamer y el cloruro sódico.
- 5 2. Un comprimido según la reivindicación 1, en el que el comprimido está recubierto con una composición de recubrimiento.
3. Un comprimido recubierto, que comprende: i) una composición de recubrimiento; y ii) un núcleo de comprimido, que comprende carbonato de sevelamer y cloruro sódico, en el que el cloruro del cloruro sódico está presente en un intervalo de entre el 0,05 y el 1 % en peso con respecto a los pesos combinados de carbonato de sevelamer y el cloruro sódico.
- 10 4. El comprimido recubierto según la reivindicación 3, en el que la composición de recubrimiento comprende una cantidad que oscila de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 6 % en peso, con respecto al peso del núcleo de comprimido.
5. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cloruro sódico es polvo de cloruro sódico.
- 15 6. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cloruro está presente en un intervalo de entre el 0,08 y el 0,5 % en peso con respecto a los pesos combinados del carbonato de sevelamer y el cloruro sódico; preferentemente en el que el cloruro está presente en un intervalo de entre el 0,1 y el 0,3 % en peso con respecto a los pesos combinados de carbonato de sevelamer y el cloruro sódico.
- 20 7. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más excipientes.
8. El comprimido según la reivindicación 7, en el que el uno o más excipientes comprende uno o más aglutinantes, deslizantes y lubricantes.
9. El comprimido según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el uno o más excipientes están seleccionados del grupo que consiste en: dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, silicato de magnesio, silicato de calcio, sacarosa, celulosa, estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, talco, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, pectina, gelatina y polietilenglicol.
- 25 10. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el uno o más excipientes incluyen uno o más de hipromelosa, monoglicérido diacetilado, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearato de cinc, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina y/o hidroxilpropilcelulosa.
- 30 11. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que la composición de recubrimiento comprende un derivado de celulosa, más preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, lo más preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad y/o hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad.
- 35 12. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que la composición de recubrimiento comprende además un agente plastificante, preferentemente un agente plastificante que comprende un monoglicérido acetilado, más preferentemente monoglicérido diacetilado.
13. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el comprimido es un comprimido recubierto de película ovalado que comprende 800 mg de carbonato de sevelamer en una base anhidra.
- 40 14. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el comprimido es un comprimido recubierto de película ovalado que comprende 400 mg de carbonato de sevelamer en una base anhidra.