

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 729**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2008 PCT/GB2008/002533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2009 WO09016349**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2008 E 08776045 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2194972**

54 Título: **Compuestos metálicos mixtos usados como antiácidos**

30 Prioridad:

27.07.2007 GB 0714670

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2017

73 Titular/es:

**OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS, LIMITED
(100.0%)**

**Citywest Business Campus, 3013 Lake Drive
Dublin 24, IE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 627 729 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

Compuestos metálicos mixtos usados como antiácidos

5 Campo

La presente invención se refiere al uso de un compuesto como antiácido. Se extiende además al uso de dichos compuestos para el tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas con niveles adversos de ácido estomacal, tales como úlceras pépticas, dispepsia, acidez estomacal, indigestión ácida o reflujo ácido.

10

Antecedentes

Los dos principales productos secretados por el estómago, el ácido clorhídrico y la pepsina (una proteasa), ambos participan en la digestión de las proteínas. El ácido clorhídrico ayuda a disolver la materia particulada de la comida y proporciona un pH óptimo para la actividad de la pepsina. La aparición frecuente de niveles elevados de ácido gástrico y pepsina puede conducir a un agravamiento del revestimiento del estómago, produciendo la digestión de las células mucosas y conduciendo a úlceras pépticas. Las úlceras pépticas son perforaciones de la membrana mucosa donde el revestimiento del estómago (úlceras gástricas) o el duodeno (úlceras duodenales) se expone al contenido ácido del estómago. Cuando el ácido clorhídrico gástrico alcanza el nervio expuesto en las úlceras, envían señales de dolor al sistema nervioso central. El ácido gástrico también puede causar úlceras en el esófago.

Los antiácidos alivian los síntomas de las úlceras pépticas realizando una reacción de neutralización, es decir, tamponan el ácido gástrico, elevando el pH para reducir la acidez del estómago. Los antiácidos también alivian la acidez estomacal (ácido clorhídrico del estómago que entra en el esófago). Los antiácidos de hidrotalcita (MgAl) también han sido presentados por Playle *et al.* como que alivian los síntomas mediante la inhibición de la actividad de la pepsina, y también se cree que proporcionan protección a la mucosa por su capacidad para imitar las propiedades del gel de moco gástrico.

Son ejemplos de antiácidos $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, carbonato de Ca y la hidrotalcita MgAl. Aunque eficaces, los antiácidos pueden generar nuevos problemas.

Se sabe que algunos antiácidos detienen la digestión de la proteína en el estómago aumentando el pH por encima de 7, lo que puede inactivar irreversiblemente la pepsina. La proteína no digerida en el tracto GI puede entonces causar una multiplicidad de problemas incluyendo gases, distensión abdominal y estreñimiento. La presencia de comida también puede aumentar el pH gástrico y los niveles de gastrina, por lo tanto, la combinación de comida y ciertos tipos de antiácidos puede conducir a un aumento repentino del pH gástrico por encima de 7 antes de que el estómago se vacíe y el pH vuelva a disminuir. Es deseable que un compuesto usado en el tratamiento de la úlcera gástrica no solo sea un agente tampón ácido eficaz, sino que también evite los cambios repentinos en el pH gástrico. Además, un antiácido debe inhibir la pepsina, pero no tanto como para que la pepsina pueda ser inactivada de manera irreversible.

Un problema adicional de los antiácidos es que pueden causar un "efecto ácido de rebote", porque existe un "interruptor biológico" o mecanismo de retroalimentación en el estómago. Por ejemplo, si el pH gástrico está a un valor de pH alto, entonces se estimula la hormona gastrina que, a su vez, estimula la secreción adicional de ácido en la que el ácido gástrico vuelve a mayor concentración. Por consiguiente, esto puede conducir a un bucle de retroalimentación positiva y, por tanto, requerir el uso de más antiácidos. Esto se asocia con los antiácidos con el inicio más rápido de la acción, por lo que el pH se aumenta repentinamente a un valor de pH más alto (normalmente por encima de pH 5).

También se sabe que el exceso de ácido (normalmente por debajo de pH 3) puede agravar las úlceras; el dolor puede ocurrir cuando el ácido irrita los nervios expuestos en las úlceras. Por consiguiente, el intervalo óptimo al que los antiácidos deben amortiguar el pH gástrico está entre pH 3 y 4,5 cuando se toma sin comida, y no debe superar el pH 7 en presencia de comida.

También se sabe que determinados antiácidos causan problemas:

- Los hidróxidos de magnesio tienen propiedades laxantes, pueden liberar cantidades significativas de magnesio y pueden conducir a cambios repentinos a valores de pH gástrico superiores (es decir, por encima de pH 7).
- Las dosis regulares de altos niveles de carbonatos (normalmente generados por algunos antiácidos basados en carbonatos tales como el carbonato de Ca) pueden causar alcalosis.
- Las hidrotalcitas MgFe o MgAl pueden contener carbonato, pero normalmente a un nivel inferior (< 100 g de CO_3/kg) al contenido en CaCO_3 (600 g de CO_3/kg) o MgCO_3 (710 g de CO_3/kg).
- Se cree que las hidrotalcitas MgAl evitan el efecto ácido de rebote, y se ha informado que proporcionan protección a la mucosa. Sin embargo, la absorción de Al^{3+} de los antiácidos a base de aluminio es un problema. Esto puede producir la acumulación de Al en el organismo hasta niveles tóxicos.

65

- Algunos antiácidos tienen un alto contenido de sodio y deben ser evitados por las personas que siguen una dieta baja en sodio.

Se pueden preferir los materiales de tipo hidrotalcita, ya que tienen una doble acción. Se plantea la hipótesis de que el ácido estomacal reacciona rápidamente con la hidrotalcita mediante la neutralización del intercambio aniónico, produciendo la forma de cloruro del compuesto. A continuación, el mineral reacciona además con el fluido fisiológico para desintegrar lentamente el esqueleto mineral, proporcionando de este modo un tamponamiento a largo plazo. Esta acción doble da lugar a un compuesto que proporciona un alivio rápido de la indigestión aguda y la acción prolongada requerida para la dispepsia recurrente.

Cabría esperar que un aumento en el área superficial de las cristalitas o partículas de hidrotalcita provoque un aumento en la velocidad de reacción. Cuanto más grandes sean las cristalitas, y cuanto mayor sea el tamaño de partícula, más largo será el tiempo antes de la disolución de la hidrotalcita por el ataque del ácido en el sitio de los iones hidróxido. Además, se cree que las partículas pequeñas se dispersan más fácilmente a través de la comida. La capacidad de tamponamiento depende, por tanto, del tamaño de las cristalitas y del tamaño de partícula.

La desintegración del comprimido es otro factor importante para los comprimidos que contienen antiácidos. Los antiácidos no están destinados a ser absorbidos en la sangre, sino que actúan localmente dentro del tracto gastrointestinal y se dosifican como una forma farmacéutica sólida inorgánica. En estos casos, la desintegración del comprimido necesita proporcionar a las partículas de antiácido una mayor área superficial. Esta mayor área superficial normalmente se obtiene al masticar el comprimido.

La formación de comprimidos de hidrotalcitas MgAl reduce significativamente su capacidad de neutralización del ácido y velocidad mediante la reducción en la disponibilidad de área superficial de la partícula como consecuencia de la compresión del comprimido.

Por consiguiente, hasta la fecha, las hidrotalcitas solo se han comercializado como comprimidos masticables o como suspensiones líquidas. Las hidrotalcitas MgAl que se encuentran disponibles en el mercado incluyen los comprimidos o líquidos Talcid Plus, Ultacit, Talidat y Altacit Plus líquido.

Los comprimidos masticables y las suspensiones líquidas tienden a tener tiempos de residencia más cortos en el estómago que otras formas farmacéuticas tales como los comprimidos no masticables. La duración del efecto antiácido depende en gran medida de la velocidad de vaciado del estómago. Tomados con el estómago vacío, los antiácidos tienden a neutralizar el ácido solo durante de 30 a 60 minutos, porque el antiácido sale rápidamente del estómago, mientras que si se toma con comida, el efecto protector puede durar hasta 2 o 3 horas. Sin embargo, algunos antiácidos pueden no funcionar en presencia de comida debido a las interacciones entre el fármaco y la comida que compiten con su funcionalidad antiácida.

Los polvos de hidrotalcita normalmente muestran malas características de fluidez, en especial, cuando están en forma de polvo fino; sin embargo, el material más grueso resulta en la inhibición del rendimiento antiácido (véase la Tabla 1). Los polvos de baja fluidez normalmente se caracterizan como cohesivos, con una alta relación de Hausner, ángulos de fricción de la pared de moderados a altos y una tendencia a desarrollar una resistencia de corte significativa bajo compactación. Las malas propiedades de fluidez generan dificultades para llenar cápsulas o comprimidos de fabricación a escala industrial, en especial, cuando se requiere un alto contenido de material de hidrotalcita en la unidad de dosis.

Los comprimidos masticables de antiácidos pueden producir un sabor desagradable debido a la calcificación, sabor amargo o metálico, aspereza, sequedad y propiedades astringentes de estos materiales. Los comprimidos masticables pueden producir problemas dentales, y es más difícil saborear-enmascarar el principio activo. Además, los pacientes no mastican comprimidos uniformemente, lo que podría producir una variación de la eficacia del antiácido. Las suspensiones líquidas tienen la desventaja del almacenamiento y de la comodidad, y son más incómodas de transportar. Además, estas formas farmacéuticas liberan el principio activo más rápidamente, lo que, a su vez, podría aumentar la probabilidad de que se produzca el efecto ácido de rebote.

Se ha sugerido recubrir los comprimidos antiácidos con un material de recubrimiento que no se disuelva en la boca, sino que se disuelva en el estómago. Sin embargo, muchos recubrimientos se disuelven en el intestino y no en el estómago y, por lo tanto, liberan el antiácido en el sitio incorrecto. Además, aunque se puede usar un recubrimiento que se disuelva en el estómago, la velocidad de disolución puede no ser lo suficientemente rápida como para permitir suficiente tiempo de ácido gástrico neutralizante antes de que el antiácido sea retirado del estómago mediante el vaciado gástrico. Sin embargo, si la disolución es demasiado rápida, entonces el pH del fluido ácido gástrico inicial puede aumentar demasiado rápidamente, provocando de este modo el denominado efecto ácido de rebote.

Los antagonistas del receptor H₂ o los inhibidores de la bomba de protones son capaces de bloquear la producción de ácido del estómago durante un período de varias horas. Sin embargo, el riesgo de efectos secundarios puede ser más grave, ya que estos fármacos se distribuyen por todo el organismo a través de la sangre. Por lo tanto, el

receptor H₂ o los antagonistas de los inhibidores de la bomba de protones, en general, no son capaces de reemplazar los antiácidos que tienen un menor riesgo de efectos secundarios.

Sumario de la invención

5 Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de un medicamento para neutralizar o tamponar ácido estomacal, en el que el compuesto metálico mixto contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio, y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
10 en el que

el compuesto metálico mixto se proporciona en forma de un material granular que comprende:

- 15 (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto;
(ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente; e
(iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

Un segundo aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad asociada con los niveles adversos de ácido estomacal, en el que el compuesto metálico mixto contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio, y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
20 en el que

25 el compuesto metálico mixto se proporciona en forma de un material granular que comprende:

- 30 (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto;
(ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente; e
(iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

Un tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto metálico mixto para su uso en la neutralización o el tamponamiento de ácido estomacal, en el que el compuesto metálico mixto contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio, y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio, en el que

35 el compuesto metálico mixto se proporciona en forma de un material granular que comprende:

- 40 (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto;
(ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente; e
(iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

Un cuarto aspecto de la invención proporciona un compuesto metálico mixto para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad asociada con los niveles adversos de ácido estomacal, en el que el compuesto metálico mixto contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio, y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio,
45 en el que

el compuesto metálico mixto se proporciona en forma de un material granular que comprende:

- 50 (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto;
(ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente; e
(iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

Las referencias realizadas en el presente documento a "gránulos" se aplican igualmente al "material granular" de la presente invención.

Se ha encontrado que, sorprendentemente, los compuestos metálicos mixtos usados de acuerdo con la presente invención proporcionan antiácidos con una o más de las siguientes propiedades:

- 60 - forma no masticable
- forma no masticable;
- alto contenido de principio activo;
- no libera ni reduce la liberación de aluminio;
- reduce la liberación de iones de magnesio, calcio, hierro, cinc o carbonato;
65 - mantiene un pH estomacal que no es demasiado ácido ni alcalino (tampones hasta el intervalo óptimo de pH entre pH 3 y 4,5);

- no produce ni reduce el efecto ácido de rebote;
- se pueden tomar con o sin comida;
- no detiene la digestión de la comida;
- proporcionan protección mucosa;
- 5 - bajo contenido de sodio (es decir, que contiene menos de 1 mmol de sodio por comprimido o dosis de 10 ml);
- no se vacía rápidamente del estómago;
- inicio rápido de la acción, alta capacidad de tamponamiento y duración prolongada de la acción;
- proporciona un tamaño de comprimido menor.

10 El contenido de agua de los gránulos para el uso en la presente invención se expresa en términos del contenido de agua no unida químicamente en los gránulos. Por lo tanto, esta agua no unida químicamente excluye el agua unida químicamente. El agua unida químicamente también puede denominarse agua estructural.

15 La cantidad de agua no unida químicamente se determina por el equilibrio de infrarrojos. La determinación de la humedad se llevó a cabo usando un equilibrio de infrarrojos Satorius MA30 ajustado a 75 °C con determinación automática del criterio de valoración. Se ha demostrado que los ajustes de Satorius son equivalentes a secar hasta peso constante a 105 °C en un horno. Entonces, se puede calcular el peso equivalente de agua no unida químicamente expulsada como un porcentaje en peso de los gránulos.

20 En un aspecto, el material granular se proporciona a una dosis unitaria para la administración oral que comprende una cápsula resistente al agua que contiene el material granular descrito en el presente documento.

25 En un aspecto, el material granular se proporciona a una dosis unitaria para la administración oral que comprende un comprimido compactado de material granular descrito en el presente documento. Preferentemente, el comprimido se recubre con un recubrimiento resistente al agua.

Métodos preferidos de formación del material granular y otros aspectos preferidos de las dosis unitarias se describen en el documento WO2007088343.

30 La cápsula resistente al agua para su uso en la invención es adecuadamente una cápsula de gelatina dura. Para la cápsula resistente al agua, resistencia al agua pretende significar que en almacenamiento durante 4 semanas a 4 °C y humedad relativa del 75 %, la captación de agua de la dosis unitaria (es decir, la cápsula que contiene los gránulos del primer aspecto de la invención), debido al cambio del contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso de la dosis unitaria. Dichas cápsulas tienen la ventaja de ayudar a

35 estabilizar el contenido de humedad de los gránulos durante el almacenamiento.

Los comprimidos para su uso en la invención tienen preferentemente un recubrimiento resistente al agua para inhibir la entrada de humedad en el comprimido o la pérdida de humedad del comprimido durante el almacenamiento. Sin embargo, el recubrimiento resistente al agua debe permitir la desintegración del comprimido tras un tiempo

40 adecuado después de la ingestión, de manera que el compuesto metálico mixto pueda ser eficaz en el intestino del paciente. Resistente al agua pretende significar que cuando se almacena durante 4 semanas a 4 °C y una humedad relativa del 75 °C, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del comprimido recubierto. En un aspecto preferido, resistente al agua pretende significar que en almacenamiento durante 12 meses a 25 °C y

45 humedad relativa del 65 %, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del comprimido recubierto. En un aspecto adicional preferido, resistente al agua pretende significar que cuando se almacena durante 12 meses a 30 °C y humedad relativa del 65 %, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del

50 comprimido recubierto. En un aspecto preferido, resistente al agua pretende significar que en almacenamiento durante 6 meses a 40 °C y humedad relativa del 75 %, la captación de agua del comprimido recubierto debido al cambio en el contenido de humedad es preferentemente inferior al 10 %, más preferentemente inferior al 5 % en peso del comprimido recubierto.

55 Descripción detallada y realizaciones preferidas

Como se ha tratado, la presente invención proporciona el uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de un medicamento para neutralizar o tamponar ácido estomacal, en el que el compuesto metálico mixto contiene al

60 menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio, y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio, en el que

el compuesto metálico mixto se proporciona en forma de un material granular que comprende:

- 65 (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto;
- (ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente; e
- (iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

ES 2 627 729 T3

En un aspecto preferido, el compuesto metálico mixto es de fórmula (I):



- 5 en la que M^{II} es el al menos un metal bivalente;
 M^{III} es el al menos un metal trivalente;
 A^{n-} es al menos un anión n-valente;

$$2+a = 2b + \sum cn,$$

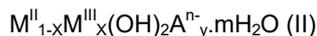
- 10 $\sum cn < 0,9a$ y
 z es 2 o menos.

- 15 El valor de c de cada anión está determinado por la necesidad de la neutralización de la carga expresada por la fórmula $2+a = 2b + \sum cn$.

- 20 El compuesto de fórmula (I) normalmente se puede obtener o se obtiene mediante el calentamiento de un material de partida que comprende una estructura estratificada de hidróxido doble, hidrotalcita o piraurita a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente, el calentamiento se puede realizar a una temperatura de 250 °C a 500 °C.

- El compuesto de fórmula (I) normalmente se puede obtener o se obtiene mediante el calentamiento de un material de partida que comprende una estructura estratificada de hidróxido doble a una temperatura de 200 °C a 600 °C, preferentemente, el calentamiento se puede realizar a una temperatura de 250 °C a 500 °C.

- 25 El material de partida comprende preferentemente un compuesto de fórmula (II):



- 30 en la que M^{II} es el al menos un metal bivalente;
 M^{III} es el al menos un metal trivalente;
 A^{n-} es al menos un anión n-valente;
 $x = \sum yn$
 $0 < x \leq 0,4$,
 $0 < y \leq 1$ y
 $0 < m \leq 10$.

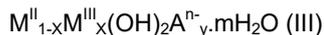
- 40 En la fórmula (I), lo adecuado es que el valor de z sea de 2 o inferior, más preferentemente de 1,8 o inferior, incluso más preferentemente de 1,5 o inferior. El valor de z puede ser de 1 o inferior. En la fórmula (I), el valor de a puede ser de 0,2 o 0,4. En la fórmula (I), el valor de a puede ser $< 0,3$. El valor de a puede ser de 0,1 a 0,4, preferentemente de 0,2 a 0,45. Preferentemente, el valor de a es de 0,1 a 0,34, preferentemente de 0,2 a 0,34.

- 45 En la fórmula (I), lo adecuado es que el valor de b sea de 1,5 o inferior, preferentemente de 1,2 o inferior. Preferentemente, el valor de b es superior a 0,2, más preferentemente es superior a 0,4, incluso más preferentemente es superior a 0,6, lo más preferentemente es superior a 0,9.

- 50 Cuando $a \leq 0,3$, se prefiere que $\sum cn < 0,7a$. Así pues, en la fórmula (I), en un aspecto, $0,03a < \sum cn < 0,7a$. En un aspecto adicional, en la fórmula (I), $0,03a < \sum cn < 0,5a$.

- El valor de c de cada anión está determinado por la necesidad de la neutralización de la carga expresada por la fórmula $2 + a = 2b + \sum cn$.

El compuesto metálico mixto proporcionado en forma de un material granular es preferentemente de fórmula (III):



- 55 en la que M^{II} es el al menos un metal bivalente;
 M^{III} es el al menos un metal trivalente;
 A^{n-} es al menos un anión n-valente;
 $x = \sum ny$;
 $0 < x \leq 0,4$,
 $0 < y \leq 1$ y
 $0 \leq m \leq 10$.

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

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

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

10 Preferentemente, $0 < x \leq 0,4$, $0 < y \leq 1$ y $0 \leq m \leq 10$.

Se apreciará que cada uno de los valores preferidos de x, y y m se pueden combinar. Así pues, en el presente documento, se desvela en concreto, y se puede proporcionar mediante la presente invención, cualquier combinación de cada uno de los valores enumerados en la siguiente tabla.

15

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

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

20 TAMAÑO DE LAS CRISTALITAS

Se determinó el tamaño de las cristalitas de los polvos de fórmula (II) o (III) a partir del ensanchamiento de la línea de los espectros de difracción de rayos X de polvo (XRD), y se calculó usando la denominada ecuación de Scherrer (no se han tenido en cuenta factores de ensanchamiento instrumental). El ensanchamiento de la línea es proporcional al tamaño medio de las cristalitas.

25

Convenientemente, el tamaño de las cristalitas de los compuestos de fórmula (II) o (III) es preferentemente inferior a 200 Å, más preferentemente inferior a 175 Å, aún más preferentemente inferior a 150 Å, lo más preferentemente inferior a 100 Å.

30

Por lo general, se obtienen cristalitas más pequeñas cuando los cristales no se cultivan adicionalmente. Esto normalmente se logra evitando un proceso de envejecimiento hidrotérmico (es decir, aquel en el que la suspensión de reacción se calienta o se deja en reposo durante un período de tiempo prolongado).

35 Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) se preparó a partir de la forma no envejecida del compuesto (II).

GRÁNULOS

Los gránulos para su uso en la presente invención comprenden al menos un 50 %, preferentemente al menos un 60 %, más preferentemente al menos un 70 %, lo más preferentemente al menos un 75 % en peso de un compuesto metálico mixto.

40

Los gránulos de la presente invención comprenden del 3 al 12 % en peso de agua no unida químicamente, preferentemente del 5 al 10 % en peso.

45

El resto de los gránulos puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable para el compuesto metálico mixto, principalmente un excipiente o una mezcla de excipientes, que proporcione el equilibrio de los gránulos. Por lo tanto, los gránulos pueden comprender no más del 47 % en peso de excipiente. Preferentemente, los gránulos comprenden del 5 al 47 % en peso de excipiente, más preferentemente del 10 al 47 % en peso de excipiente, más preferentemente del 15 al 47 % en peso de excipiente.

50

El compuesto metálico mixto proporcionado en forma de un material granular tiene idealmente menos del 15 % en peso de agua en las cristalitas. Las cantidades preferidas de agua en las cristalitas son inferiores al 10 % en peso.

TAMAÑO DEL GRÁNULO

Convenientemente, al menos el 90 % en peso de los gránulos tienen un diámetro inferior a 1.180 micrómetros medido por tamizado.

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

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

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

15 Preferentemente, la mediana del diámetro de partícula en peso de los gránulos es de 200 a 400 micrómetros.

Los gránulos más grandes pueden conducir a un tamponamiento lento del pH (Tabla 1). Una proporción demasiado alta de gránulos inferiores a 106 micrómetros de diámetro puede conducir al problema de la baja fluidez de los gránulos. Preferentemente, al menos el 50 % en peso de los gránulos tienen un diámetro superior a 106 micrómetros medido por tamizado, más preferentemente al menos el 80 % en peso.

20

INGREDIENTES DE LOS GRÁNULOS

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

30

El término excipiente, en el presente documento, también incluye componentes auxiliares tales como estructurantes de comprimidos o adhesivos, desintegrantes o agentes hinchantes.

35

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

40

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

45

La polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crospovidona, por ejemplo, disponible como Kollidon CL-M™ ex BASF) es un excipiente especialmente preferido para su uso en los comprimidos de la invención. Convenientemente, los gránulos de los comprimidos de la invención comprenden del 1 al 15 % en peso de polivinilpirrolidona reticulada, preferentemente del 1 al 10 %, más preferentemente del 2 al 8 %. Preferentemente, la polivinilpirrolidona reticulada tiene una mediana del tamaño de partícula en peso d_{50} , antes de la granulación, inferior a 50 micrómetros (es decir, la denominada PVP reticulada del tipo B). Dicho material también se conoce como crospovidona micronizada. Se ha encontrado que la polivinilpirrolidona reticulada a estos niveles conduce a una buena desintegración del comprimido, pero con menor tamponamiento del pH en comparación con otros excipientes. Los tamaños preferidos para la polivinilpirrolidona reticulada dan menor rugosidad y dureza de las partículas formadas cuando los comprimidos se desintegran.

50

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

60

65

En particular, se prefiere un excipiente combinado que incluya tanto almidón pregelatinizado como crospovidona, ya que esta combinación de excipientes da la capacidad de formar fiablemente comprimidos compactados de diversas formas, buena homogeneidad de los gránulos y buenas características de desintegración a partir de los gránulos de la invención.

5 Los gránulos también pueden comprender conservantes, agentes humectantes, antioxidantes, tensioactivos, agentes efervescentes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, modificadores del pH, edulcorantes o agentes enmascarantes del sabor. Los agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojos, negros y amarillos, y colorantes FD & C tales como FD & C azul n.º 2 y FD & C rojo n.º 40 disponibles en Ellis & Everard. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aromas de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva, y combinaciones de éstos. Los modificadores del pH adecuados incluyen hidrogenocarbonato de sodio (es decir, bicarbonato), ácido cítrico, ácido tartárico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina. Los agentes de enmascaramiento del sabor adecuados incluyen hidrogenocarbonato de sodio, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina y adsorbatos. Los agentes humectantes adecuados incluyen laurilsulfato sódico y docusato sódico. Un agente efervescente o productor de gas adecuado es una mezcla de bicarbonato sódico y ácido cítrico.

GRANULACIÓN

20 La granulación puede realizarse mediante un proceso que comprende las etapas de:

- i) mezclar el compuesto metálico mixto con uno o más excipientes para producir una mezcla homogénea;
- ii) poner en contacto un líquido adecuado con la mezcla homogénea y mezclar en un granulador para formar gránulos húmedos;
- 25 iii) pasar opcionalmente los gránulos húmedos a través de un tamiz para retirar los gránulos mayores que el tamaño del tamiz;
- iv) secar los gránulos húmedos para proporcionar gránulos secos;
- v) moler y/o tamizar los gránulos secos.

30 Convenientemente, la granulación se realiza mediante granulación en húmedo, que comprende las etapas de:

- i) mezclar el compuesto metálico mixto con excipientes adecuados para producir una mezcla homogénea;
- ii) añadir un líquido adecuado a la mezcla homogénea y mezclar en un granulador para formar gránulos;
- 35 iii) pasar opcionalmente los gránulos húmedos a través de un tamiz para retirar los gránulos mayores que el tamaño del tamiz;
- iv) secar los gránulos;
- v) moler y tamizar los gránulos.

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

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

45 LUBRICANTE

Antes de la formación de los comprimidos con los gránulos en la composición, se prefiere mezclar los gránulos con un lubricante o deslizante de modo que haya lubricante o deslizante distribuido sobre y entre los gránulos durante la compactación de los gránulos para formar los comprimidos.

Por lo general, la cantidad óptima de lubricante requerida depende del tamaño de partícula del lubricante y del área superficial disponible de los gránulos. Los lubricantes adecuados incluyen sílice, talco, ácido esteárico, estearato de calcio o magnesio y estearilfumarato de sodio, y mezclas de los mismos. Los lubricantes se añaden a los gránulos en una forma finamente dividida, normalmente el 100 % inferior a 150 micrómetros y preferentemente el 98 % inferior a 38 micrómetros, lo más preferentemente ninguna partícula superior a 40 micrómetros de diámetro (normalmente garantizado mediante tamizado). El área superficial del lubricante normalmente fue de 1-10 m²/g, preferentemente de 6-10 m²/g. El lubricante se añade adecuadamente a los gránulos a un nivel del 0,1 al 1,0 %, preferentemente del 0,1 al 0,4 %, más preferentemente del 0,2 al 0,3 % en peso de los gránulos. Los niveles inferiores pueden conducir a la adherencia o a la obstrucción del troquel de los comprimidos, mientras que niveles más altos pueden obstaculizar la desintegración de los comprimidos. Las sales de ácidos grasos se pueden usar como lubricantes, tales como calcio y/o estearato de magnesio. Un lubricante preferido se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearilfumarato sódico y mezclas de los mismos. Se ha encontrado que algunos lubricantes, tales como los ácidos grasos, conducen a la formación de picaduras y a la pérdida de integridad en la capa de recubrimiento de los comprimidos. Se cree que esto puede deberse a la fusión parcial del lubricante a

medida que se seca la capa de recubrimiento. Por lo tanto, se prefiere que el lubricante tenga un punto de fusión superior a 55 °C.

COMPRIMIDOS

5 Los comprimidos para su uso en la presente invención se pueden preparar comprimiendo gránulos, bajo alta presión, con el fin de formar un comprimido que tenga la resistencia a la trituración necesaria para la manipulación
10 requerida durante el envasado y la distribución. El uso de gránulos formados a partir de una mezcla en polvo granulada mejora la fluidez desde las tolvas de almacenamiento hasta la prensa de formación de comprimidos, lo que, a su vez, beneficia la eficacia del procesamiento de los comprimidos. Por lo general, los compuestos metálicos mixtos usados en los comprimidos de la presente invención tienen malas propiedades de fluidez a su tamaño de
15 partícula deseado como se detalla anteriormente en el presente documento. Debido a que se desea que los comprimidos de la invención comprendan altos niveles de compuesto metálico mixto, del orden de 50 % o más en peso del comprimido, el compuesto metálico mixto debe formarse en gránulos antes de la formación del comprimido. Un polvo fino es apto para empaquetarse o "entrecruzarse" en la tolva, la zapata de alimentación o el troquel y, por tanto, no se pueden obtener fácilmente comprimidos de peso ni de compresión uniforme. Incluso si fuera posible
20 comprimir los polvos finos en un grado satisfactorio, el aire puede quedarse atrapado y comprimido, lo que puede conducir a la división del comprimido en la eyección. El uso de gránulos ayuda a superar estos problemas. Otro beneficio de la granulación es el aumento de la densidad aparente del comprimido final cuando se prepara a partir de gránulos en lugar de polvo fino, reduciendo el tamaño del comprimido final y mejorando la probabilidad de observancia del tratamiento por parte del paciente.

25 Los comprimidos para su uso en la invención pueden ser circulares, pero preferentemente, en general, están en forma de bolo o torpedo (también conocido como comprimido de forma oblonga doble convexa), es decir, tienen una dimensión alargada, con el fin de ayudar a la deglución de dosis mayores. Las dosis menores de comprimidos que contenían 250 mg de principio activo normalmente eran de forma circular, las dosis mayores de comprimidos que contenían 500 mg de principio activo normalmente estaban en forma de bolo o torpedo. Puede tener, por ejemplo, la forma de un cilindro con extremos redondeados o elípticos en una dimensión y circulares en una dimensión ortogonal, o elípticos en ambas. También es posible un aplanamiento de una o más partes de la forma global.

30 Cuando el comprimido está en forma de un comprimido provisto de una "banda ventral", se prefiere que la anchura de la banda ventral sea de 2 mm o superior. Se ha encontrado que las bandas ventrales inferiores pueden conducir a una cobertura insuficiente o astillamiento o pérdida de integridad del recubrimiento resistente al agua del comprimido.

35 Los comprimidos del segundo aspecto de la invención tienen preferentemente una dureza de 5 a 30 kgf medida usando un analizador de la dureza de comprimidos Holland C50.

RECUBRIMIENTO RESISTENTE AL AGUA

40 Los comprimidos, una vez formados a partir de gránulos, se proporcionan preferentemente con un recubrimiento resistente al agua.

45 El recubrimiento resistente al agua se puede aplicar al comprimido mediante cualquiera de los procesos y equipos de recubrimiento farmacéuticos habituales. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con equipos de lecho fluido (por ejemplo, un secador de lecho fluido de tipo "Wurster") (con rotación, ventilación lateral, convención, etc.), con boquillas o pistolas de pulverización, u otros tipos de pulverizadores, o por inmersión y técnicas más recientes entre las que se incluyen el recubridor de comprimidos Supercell de Niro PharmaSystems. Las variaciones en el equipo disponible incluyen tamaño, forma, ubicación de las boquillas, y entradas y salidas de aire, patrones de flujo de aire y grado de instrumentación. Se puede usar aire calentado para secar los comprimidos pulverizados de manera que se permita la pulverización continua mientras los comprimidos se están secando simultáneamente. También se puede usar la pulverización discontinua o intermitente, pero, en general, requiere ciclos de recubrimiento más largos. El número y la posición de las boquillas se pueden variar, según sea necesario, dependiendo de la operación de recubrimiento, y la/s boquilla/s está/n dirigida/s preferentemente en sentido perpendicular o casi perpendicular al lecho, aunque se pueden emplear otro/s sentido/s de la dirección si se desea. Se puede girar un recipiente a una velocidad seleccionada de una pluralidad de velocidades de funcionamiento. Se puede usar cualquier sistema adecuado capaz de aplicar una composición de recubrimiento a un comprimido. En el presente documento, se acepta prácticamente cualquier comprimido como comprimido que se va a recubrir. El término "comprimido" podría incluir comprimido, microgránulo o píldora. Por lo general, el comprimido preferido estará en una forma suficientemente estable física y químicamente como para ser recubierto eficazmente en un sistema que implique cierto movimiento de un comprimido como, por ejemplo, en un lecho fluidizado, tal como en un secador de lecho fluidizado o un recubrimiento por lavado de ventilación lateral, combinaciones de los mismos y similares. Los comprimidos pueden recubrirse directamente, es decir, sin un subrecubrimiento para preparar la superficie. Como es evidente, se pueden usar subrecubrimientos o capas superiores. Si se desea, se puede emplear el mismo o un sistema de aplicación de recubrimiento similar para una primera o una segunda o más aplicaciones de recubrimiento. La composición de recubrimiento se prepara de acuerdo con las propiedades físicas de sus

constituyentes, es decir, se disuelven los materiales solubles y se dispersan los materiales insolubles. El tipo de mezcla usada se basa también en las propiedades de los ingredientes. La mezcla de líquido de baja cizalla se usa para los materiales solubles, y la mezcla de líquido de alta cizalla se usa para los materiales insolubles. Normalmente, la formulación de recubrimiento consiste en dos partes, la suspensión de polímero coloidal y la suspensión o solución de pigmento (por ejemplo, óxido rojo o colorante amarillo de quinolina). Estos se preparan por separado y se mezclan antes de su uso.

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

Lo adecuado es que el recubrimiento esté presente como del 0,05 al 10 % en peso del comprimido recubierto, preferentemente del 0,5 % a 7 %. Preferentemente, el material de recubrimiento se usa en combinación con pigmento de óxido de hierro rojo (Fe_2O_3) (1 % o más, preferentemente 2 % o más en peso de la capa de recubrimiento seca) que se dispersa a través del material de recubrimiento y proporciona un color uniforme de la capa de recubrimiento sobre la comprimido dando un agradable aspecto uniforme.

Además de proteger el núcleo del comprimido de la pérdida o de la penetración de humedad en el almacenamiento, la capa de recubrimiento resistente al agua también ayuda a prevenir la rápida ruptura del comprimido en la boca, retrasándola hasta que el comprimido llega al estómago. Con este fin en mente, se prefiere que el material de recubrimiento tenga baja solubilidad en solución alcalina tal como la que se encuentra en la boca, pero que sea más soluble en solución neutra o ácida. Los polímeros de recubrimiento preferidos son sales de copolímeros de metacrilato, en particular, copolímero de metacrilato butilado (disponible en el mercado como Eudragit EPO). Preferentemente, la capa de recubrimiento comprende al menos el 30 % en peso de un polímero de recubrimiento, más preferentemente al menos el 40 % en peso.

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

CÁPSULAS

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

USO DE DOSIS UNITARIAS

Preferentemente, se administran diariamente cantidades de 0,1 a 500, preferentemente de 1 a 200 mg/kg de peso corporal del paciente de compuesto metálico mixto, para obtener los resultados deseados. Sin embargo, de vez en cuando, puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas anteriormente, dependiendo del peso corporal del paciente, de la especie animal del paciente y de su reacción individual al fármaco, o del tipo de formulación o del tiempo o intervalo en el que se aplique el fármaco. En casos especiales, puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima indicada anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario superar la dosis máxima. Para una dosis mayor, puede ser aconsejable dividir la dosis en varias dosis individuales más pequeñas. En última instancia, la dosis dependerá del criterio del médico asistente, pero también puede ser adecuada para la automedicación. Es adecuada la administración antes de las comidas, por ejemplo, una hora antes de la comida. Como alternativa, la dosis se puede tomar con una comida o después de una comida.

Un comprimido típico de la invención para la administración a un ser humano puede comprender de 1 mg a 5 g, preferentemente de 10 mg a 2 g, más preferentemente de 100 mg a 1 g, tal como de 150 mg a 750 mg, de 200 mg a 750 mg o de 250 mg a 750 mg de compuesto metálico mixto.

Preferentemente, las dosis unitarias de la invención comprenden al menos 100 mg de compuesto metálico mixto. Preferentemente, las dosis unitarias de la invención comprenden al menos 120 mg de compuesto metálico mixto. Preferentemente, las dosis unitarias de la invención comprenden al menos 150 mg de compuesto metálico mixto. Preferentemente, las dosis unitarias de la invención comprenden al menos 200 mg de compuesto metálico mixto. Preferentemente, las dosis unitarias comprenden al menos 250 mg de compuesto metálico mixto. Preferentemente, las dosis unitarias comprenden al menos 300 mg de compuesto metálico mixto. Una dosis unitaria más preferida comprende 500 mg de compuesto metálico mixto. El peso preferido de la dosis unitaria es inferior a 750 mg, más preferentemente inferior a 700 mg, para a la observancia del tratamiento por parte del paciente con la dosificación

oral. Una dosis unitaria particularmente preferida contiene 200 mg (\pm 20 mg) de compuesto metálico mixto. Una dosis unitaria particularmente preferida contiene 250 mg (\pm 20 mg) de compuesto metálico mixto. Una dosis unitaria particularmente preferida contiene 300 mg (\pm 20 mg) de compuesto metálico mixto. Cuando la dosis unitaria es un comprimido, el peso de la dosis unitaria preferido incluye cualquier recubrimiento opcional.

5 Las formas en comprimidos se pueden envasar juntas en un recipiente o presentarse en tiras de papel de aluminio, paquetes de blíster o similares, por ejemplo, marcados con los días de la semana frente a las respectivas dosis, para orientar al paciente.

10 METALES Y ANIONES

Como se ha tratado, el al menos un metal trivalente se selecciona entre hierro (III) y aluminio, y el al menos un metal divalente se selecciona entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio.

15 En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de magnesio, hierro, cinc y calcio.

En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de hierro, cinc y calcio.

20 En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de magnesio, cinc y calcio.

En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de magnesio, hierro y calcio.

25 En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de magnesio y calcio.

En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de magnesio y hierro.

30 En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de magnesio y cinc.

En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de hierro y cinc.

35 En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos uno de hierro y calcio.

En un aspecto preferido, el metal trivalente es al menos hierro (III). En un aspecto preferido, el metal trivalente es únicamente hierro (III).

40 En un aspecto preferido, el metal divalente es al menos magnesio. En un aspecto preferido, el metal divalente es únicamente magnesio.

45 En la fórmula (I), el valor de a es preferentemente de 0,2 a 0,4. Si a está por encima de 0,4, la actividad antiácida disminuirá debido a una cantidad menor de las láminas de $MgOH_2$. Si a es superior a 0,4 o inferior a 0,2, el metal mixto también puede deshacerse en una mezcla de compuestos metálicos individuales. Si a es inferior a 0,2, la cantidad de $MgOH_2$ puede ser demasiado alta y aumentar la aparición de un efecto laxante. Si a es superior a 0,4 o inferior a 0,2, los compuestos no pueden tamponar hasta el intervalo óptimo de pH entre pH 3-4,5.

50 La crema disponible en el mercado de comprimidos de magnesia contiene aproximadamente 280 g de magnesio/kg de peso de comprimido, mientras que el compuesto metálico mixto 2 contiene aproximadamente 136 g de magnesio/kg de peso de comprimido.

55 En la fórmula (III), el valor de x es preferentemente de 0,2 a 0,4 por las mismas razones que se proporcionan anteriormente para a en la fórmula (I).

En un aspecto preferido, el compuesto metálico mixto contiene al menos uno de los aniones hidroxilo y carbonato.

60 Preferentemente, el metal divalente y/o M^{II} de las fórmulas (I), (II) y (III) se selecciona preferentemente entre Mg (II), Zn (II), Fe (II), Cu (II), Ca (II), La (II) y Ni (II). Entre ellos, en especial, se prefiere Mg.

Preferentemente, el metal trivalente y/o M^{III} de las fórmulas (I), (II) y (III) se selecciona preferentemente entre Mn (III), Fe (III), La (III), Al (III) Ni (III) y Ce (III). Entre ellos, se prefieren Fe(III) y Al (III), prefiriéndose en especial Fe (III). En el presente documento, (II) significa un metal en estado divalente y (III) significa un metal en estado trivalente.

Aⁿ⁻ se selecciona preferentemente de uno o más de carbonato, hidroxycarbonato, oxo-aniones (por ejemplo, nitratos, sulfato), anión de complejo metálico (por ejemplo, ferrocianuro), polioxo-metalatos, aniones orgánicos, haluro, hidróxido y mezclas de los mismos. Entre ellos, en especial, se prefiere el carbonato.

5 Preferentemente, el compuesto comprende menos de 200 g/kg de aluminio, más preferentemente menos de 100 g/kg, aún más preferentemente menos de 50 g/kg, expresado como peso del aluminio metálico por peso del compuesto.

10 Más preferentemente, solo están presentes niveles bajos de aluminio tales como inferiores a 10 g/kg, preferentemente inferiores a 5 g/kg.

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

20 Convenientemente, el compuesto contiene hierro (III) y al menos uno de magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano o cerio, más preferentemente al menos uno de magnesio, lantano o cerio, lo más preferentemente magnesio.

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

30 Más preferentemente, solo están presentes niveles bajos de calcio tales como inferiores a 10 g/kg, preferentemente inferiores a 5 g/kg.

35 Incluso más preferentemente, el compuesto está exento de calcio. La expresión "exento de calcio" pretende significar que el material denominado "exento de calcio" comprende menos de 1 g/kg, más preferentemente menos de 500 mg/kg, aún más preferentemente menos de 200 mg/kg, lo más preferentemente menos de 120 mg/kg expresado como el peso del calcio elemental por peso de compuesto.

40 Por lo general, las dosis regulares de antiácidos con altos niveles de carbonato tales como CaCO₃ o MgCO₃ proporcionan altos niveles de carbonato (respectivamente 600 g/kg y 710 g/kg) que pueden causar alcalosis, mientras que los presentes compuestos metálicos mixtos proporcionan menos de 100 g/kg. Preferentemente, el carbonato está presente en el presente compuesto en cantidades inferiores a 600 g/kg, más preferentemente inferiores a 200 g/kg, incluso más preferentemente inferiores a 100 g/kg. El material del compuesto (II) obtenido por tratamiento térmico del compuesto (I) normalmente contiene una cantidad inferior de carbonato.

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

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

55 Preferentemente, el compuesto metálico mixto comprende al menos algún material que es un hidróxido doble estratificado (LDH). Más preferentemente, el compuesto metálico mixto de fórmula (I) es un hidróxido doble estratificado. Como se usa en el presente documento, la expresión "hidróxido doble estratificado" se usa para designar hidróxidos laminares sintéticos o naturales con dos tipos diferentes de cationes metálicos en las capas principales y dominios entre las capas que contienen especies aniónicas. Esta amplia familia de compuestos a veces también se denomina arcillas aniónicas, en comparación con las arcillas catiónicas más habituales cuyos dominios interlamelares contienen especies catiónicas. Las LDH también se han descrito como compuestos de tipo hidrotalcita en referencia a uno de los politipos del correspondiente mineral a base de [Mg-Al].

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

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

El compuesto o los compuestos metálicos mixtos pueden prepararse adecuadamente por coprecipitación a partir de una solución, por ejemplo, como se describe en el documento WO 99/15189, seguida de la centrifugación o la filtración, después el secado, la molienda y/o el tamizado. El compuesto metálico mixto se vuelve a humedecer de nuevo como parte del proceso de granulación en húmedo y los gránulos resultantes se secan en un lecho fluido. El grado de secado en el lecho fluido se usa para establecer el contenido de agua deseado del comprimido final.

Se pueden usar dos métodos de coprecipitación, en concreto, uno a baja sobresaturación, mediante la que el pH de la solución de reacción se mantiene constante controlando la adición de una segunda solución de un álcali o, como alternativa, la precipitación a alta sobresaturación, mediante la que el pH de la solución de reacción cambia de manera continua mediante la adición de la solución de metal mixto a una solución alcalina ya presente en el

recipiente del reactor. Se prefiere la precipitación mediante la que el pH se mantiene constante, ya que esto evita la formación de compuestos metálicos individuales tales como las fases de $M(OH)_2$ y/o $M(OH)_3$ en lugar del compuesto metálico mixto.

También son posibles otros métodos de preparación del compuesto metálico mixto: por ejemplo, un método que implica etapas separadas de nucleación y de envejecimiento como según lo descrito por Zhao et al., (Zhao Y., *et al.* (2002) *Chem Mater* 14: 4286) o una hidrólisis de urea, método de hidrólisis inducida, óxido de sal, sol-gel, electrosíntesis, oxidación in situ de MIII, método de "Chimie Douce" o, como alternativa, se puede formar un compuesto de metal mixto calentando una mezcla íntima de sales metálicas individuales finamente divididas a una temperatura mediante la que puede producirse una reacción sólido-sólido, dando lugar a una formación de compuestos metálicos mixtos.

Además, se pueden usar diferentes etapas de tratamiento térmico posterior a la síntesis, por ejemplo, hidrotérmico, microondas, ultrasonidos tras la precipitación del compuesto metálico mixto para facilitar el proceso de envejecimiento del compuesto metálico mixto con el fin de preparar una fase bien cristalizada, aunque se prefiere la ausencia de envejecimiento para mantener un pequeño tamaño de las cristalitas. Además, son posibles las variaciones de métodos para la separación de los compuestos metálicos mixtos del medio reactivo o el lavado. Además, se pueden usar diferentes procesos de secado o molienda para tratar el producto final.

El compuesto metálico mixto de fórmula (II) puede calcinarse mediante calentamiento a temperaturas superiores a 200 °C para reducir el valor de z en la fórmula y para reducir la cantidad de carbonato. En este caso, puede ser necesario añadir agua después de la calcinación y antes de la incorporación del compuesto metálico mixto en los gránulos con el fin de conseguir el contenido de agua no unida químicamente deseado de los gránulos.

Los expertos en la materia apreciarán que el agua proporcionada por zH_2O en la fórmula (I) puede proporcionar parte del 3 al 12 % en peso del agua no unida químicamente (basada en el peso del material granular). Un experto en la materia puede determinar fácilmente el valor de z basado en materias químicas convencionales. Una vez que se ha proporcionado el material de la presente invención, la cantidad del agua no unida químicamente también puede determinarse fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento.

Compuesto metálico mixto pretende significar que la estructura atómica del compuesto incluye los cationes de al menos dos metales diferentes distribuidos uniformemente a lo largo de su estructura. La expresión compuesto metálico mixto no incluye mezclas de cristales de dos sales, donde cada tipo de cristal solo incluye un catión metálico. Los compuestos metálicos mixtos normalmente son el resultado de la coprecipitación desde la solución de diferentes compuestos metálicos individuales en contraste con una simple mezcla física sólida de 2 sales metálicas individuales diferentes. Los compuestos metálicos mixtos usados en el presente documento incluyen compuestos del mismo tipo de metal, pero con el metal en dos estados de valencia diferentes, por ejemplo, Fe (II) y Fe (III), así como compuestos que contienen más de 2 tipos diferentes de metales en un compuesto.

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

El compuesto de fórmula (II) se forma preferentemente con (i) ningún envejecimiento de la suspensión (por ejemplo, no se aplica calor ni se mantiene la suspensión de la sustancia precipitada de reacción antes del lavado y del aislamiento); (ii) o tratamiento hidrotérmico para evitar que los cristales del compuesto crezcan de tamaño y mantener un área superficial elevado que facilite la liberación de iones hidróxido (OH^-). El compuesto no envejecido de fórmula (II) también se mantiene preferentemente en una forma de tamaño de partícula fina durante la vía posterior a la síntesis para mantener una buena actividad (pero no lo demasiado fina como para evitar problemas de fluidez).

Para aumentar la fluidez del compuesto de fórmula (I) o (II), normalmente se prefieren partículas de mayor tamaño, pero esto, a su vez, reduce el área superficial disponible y disminuye la capacidad de tamponamiento. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que, evitando el envejecimiento de la suspensión de reacción del compuesto de fórmula II (manteniendo así un pequeño tamaño de las cristalitas) y aumentando, en cambio, el tamaño de partícula del compuesto de fórmula (I) o (II) únicamente durante el proceso de granulación en húmedo (mediante la mezcla del compuesto de fórmula (I) o (II) con excipientes preferidos y la granulación en un intervalo de tamaño de partícula preferido) se mantienen las propiedades de antiácido, al igual que se evitan los problemas de fluidez normalmente asociados con estos polvos durante el proceso de formación de comprimidos.

ASPECTOS ADICIONALES

En un aspecto destacado de la presente invención:

5 el compuesto metálico mixto contiene hierro (III) y magnesio, y se proporciona en forma de un material granular que comprende:

- (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto;
- (ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente; e
- (iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

En un aspecto destacado adicional de la presente invención:

15 el compuesto metálico mixto es de fórmula (I):



en la que M^{II} es magnesio;
 M^{III} es hierro (III);
 Aⁿ⁻ es al menos un anión n-valente;

$$2+a = 2b+\sum cn,$$

25 $\sum cn < 0,9a$ y
 Z es 2 o menos.

ENFERMEDADES

30 Como se ha analizado en el presente documento, el compuesto metálico mixto se usa para neutralizar o tamponar el ácido estomacal. Un experto en la materia entenderá que dicha acción se puede utilizar en la prevención o en el tratamiento de úlceras pépticas, acidez estomacal, indigestión ácida, reflujo ácido, dispepsia, gastritis, síndrome de Zollinger-Ellison o combinaciones de los mismos. La presente invención es particularmente útil en la prevención o en el tratamiento de las úlceras pépticas.

35 La presente invención se describirá ahora con más detalle meramente a modo ilustrativo con referencia a la figura adjunta en la que:
 La Figura 1 muestra el perfil de pH gástrico en presencia de alimentos y antiácidos.

Ejemplos

40 Compuesto 1

Formado mediante la reacción de soluciones acuosas de sulfato de magnesio y sulfato férrico en presencia de hidróxido sódico y carbonato sódico. La reacción de síntesis puede describirse por:

45 $4MgSO_4 + Fe_2(SO_4)_3 + 12 NaOH + XS Na_2CO_3 \rightarrow Mg_4Fe_2(OH)_{12} \cdot CO_3 \cdot nH_2O + 7Na_2SO_4 + (XS-1)Na_2CO_3$. Se usó un exceso (XS) de carbonato sódico. La coprecipitación se llevó a cabo a pH de aproximadamente 10 a temperatura ambiente (15-25 °C) como se describe en el documento WO 99/15189, Ejemplo 3, Método 1, sin envejecimiento (en el presente documento, la ausencia de envejecimiento se define como la ausencia de una etapa de tratamiento térmico adicional de la suspensión de reacción para evitar un crecimiento adicional del tamaño del cristal y mantener, de este modo, un área superficial elevada de los cristales). El precipitado resultante se filtró, se lavó, se secó, se trituró y después se tamizó de modo que todo el material fuera inferior a 106 micrómetros. La coprecipitación se llevó a cabo para obtenerse una proporción de Mg:Fe de 2:1 y una fórmula nominal de $Mg_4Fe_2(OH)_{12} \cdot CO_3 \cdot 4,6H_2O$. Esta fórmula también puede expresarse en forma de óxido como $4MgO \cdot Fe_2O_3 \cdot CO_2 \cdot 10,6H_2O$ que cabría esperar que diera valores elementales mediante XRF (espectrofotometría de fluorescencia de rayos X) de MgO = 28,3 % p/p, Fe₂O₃ = 28,7 %, dando una relación molar de Mg:Fe = 1,9:1. La fórmula molecular real encontrada mediante el análisis fue: $[Mg_{3,8}Fe_2(OH)_{11,8}][0,72(CO_3)0,16(SO_4) \cdot 4,3H_2O]$ debido a la presencia de una pequeña cantidad de sulfato en el material. El contenido de carbono del compuesto se determinó mediante LECO convencional (analizador de carbono) y se expresó como CO₂ o CO₃. El contenido de sulfato se determinó mediante XRF. El contenido de agua de la fórmula de óxido se determinó mediante: H₂O = 100 % - (MgO + Fe₂O₃ + SO₃ + CO₂). La XRD mostró que el compuesto metálico mixto se caracterizó por la presencia de la estructura de tipo hidrotalcita poco cristalina y resultó tener una anchura de la línea media de difracción de 0,67 °2θ, que equivale a un tamaño de las cristalitas de 150 Å. La cantidad de agua no unida químicamente se determina mediante secado hasta un peso constante a 105 °C en un horno, y resultó ser del 7,3 % en peso/peso. El contenido de sodio (expresado como Na₂O) fue inferior al 0,05 % p/p.

Compuesto 2

Se preparó una mezcla seca del 79,75 % del polvo tamizado del compuesto 1 mezclado con almidón pregelatinizado al 15 %, crospovidona micronizada al 5 % y estearato de magnesio al 0,25 % (este estearato de magnesio se mantuvo por separado para su adición a los gránulos secos). Se mezclaron las mezclas secas en un granulador mezclador. A continuación, se granuló la mezcla en polvo con suficiente agua para producir el granulado que luego se transfirió a un secador de lecho fluido para secar hasta un contenido de humedad diana del 5-7 % p/p. A continuación, se trituraron los gránulos con un molino de cuchillas de alta velocidad hasta que pasó a través de un tamiz de abertura de 425 micrómetros. El gránulo tamizado se mezcló luego con 0,25 % p/p de estearato de magnesio previamente tamizado (también se tamizó a través de una malla de abertura de 0,425 mm) para producir la mezcla de comprimidos (el estearato de magnesio se mezcló con los gránulos inmediatamente después del tamizado de estearato de magnesio). A continuación, se comprimió esta mezcla de comprimidos en una prensa de una sola estación Manesty F3 usando un punzón oblongo convexo doble y un conjunto de troqueles en comprimidos de dureza típica de 10 a 20 kgF medida mediante un analizador de la dureza de comprimidos Holland C50. Este comprimido contenía 500 mg del principio activo con una composición nominal de $Mg_4Fe_2(OH)_{12} \cdot CO_3 \cdot 4,6H_2O$ determinada a partir del contenido de MgO (por XRF) del comprimido. La XRD mostró que los gránulos contenían el compuesto metálico mixto caracterizado por la presencia de la estructura de tipo hidrotalcita poco cristalina. La cantidad de agua no unida químicamente del comprimido se determina usando una balanza de infrarrojos Satorius MA30 ajustada a 75 °C con determinación automática del criterio de valoración, y resultó ser del 5 % en peso/peso.

Compuesto 3

Se trató el polvo (del compuesto 1 tamizado a menos de 106 micrómetros) térmicamente a 500 °C durante una duración de 30 minutos de acuerdo con el documento WO-A-2006/085079. La cantidad de agua no unida químicamente se determina secando hasta un peso constante a 105 °C en un horno, y fue del 1,1 % p/p. El análisis de XRF de las muestras tratadas térmicamente midió valores de MgO = 45 % p/p, Fe_2O_3 = 47 % lo que da una relación molar de Mg:Fe = 1,9:1.

Compuesto 4

Se preparó según lo descrito para el Compuesto 1, pero para una relación molar de Mg:Fe de 3: 1.

Compuesto 5

Se trató el polvo del Compuesto 4 (tamizado a menos de 106 micrómetros) térmicamente a 500 °C durante una duración de 30 minutos de acuerdo con el documento PCT/GB2006/000452.

Compuesto 6

Formado mediante la reacción de soluciones acuosas de sulfato de magnesio y sulfato de aluminio en presencia de hidróxido sódico y carbonato sódico. La reacción de síntesis puede describirse por:

$6 MgSO_4 + Al_2(SO_4)_3 \cdot 14H_2O + 16NaOH + XS Na_2CO_3 \rightarrow [Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O] + 9Na_2SO_4 + (XS-1)Na_2CO_3 + 10H_2O$. Se usó un exceso (XS) de carbonato sódico. La coprecipitación se llevó a cabo entre pH 9,5-10 a temperatura ambiente (15-25 °C). La solución A consistía en las sales metálicas y la solución B consistía en hidróxido sódico y carbonato. La relación molar entre NaOH y Na_2CO_3 en la solución B era de 4,3:1. Ambas soluciones se añadieron juntas durante 45 minutos mediante el uso de bombas peristálticas que se mantuvieron a 6,9 rpm para la solución A y a 5,6 rpm para la solución B. Se varió la velocidad de adición de la solución B para mantener el pH en el intervalo de 9,5-10. La suspensión resultante no se envejeció (La falta de envejecimiento se define como la filtración de la suspensión inmediatamente sin etapas adicionales tales como el tratamiento térmico, lo que garantizó que los tamaños de cristal se mantuvieran pequeños). El precipitado resultante se filtró, se lavó, se secó y después se tamizó hasta un tamaño de partícula inferior a 106 micrómetros. La fórmula del producto resultante fue $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$. El producto tenía una composición según XRF de MgO = 15 % p/p y Al_2O_3 = 26 % p/p, relación molar de Mg:Al de 2,9:1. La XRD mostró que el compuesto era de estructura de tipo hidrotalcita.

Compuesto 7

El polvo del Compuesto 6 se granuló y se comprimió en un comprimido de acuerdo con el método descrito para el Compuesto 2. El comprimido contenía 500 mg del principio activo $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ determinado a partir del contenido de MgO (por XRF) del comprimido.

Compuesto 8

Compuesto 2, pero con el recubrimiento preparado de la siguiente manera: el recubrimiento de los comprimidos se realizó usando una pistola de pulverización manual con 300-400 núcleos de comprimido colocados en una cesta

giratoria con el aire caliente para secar los comprimidos suministrados mediante una pistola de aire caliente. La suspensión de recubrimiento se aplicó a una velocidad suficiente para garantizar la adherencia al núcleo del comprimido, pero lo suficientemente baja como para evitar la desintegración del núcleo del comprimido durante el proceso de recubrimiento.

5 La suspensión de recubrimiento comprendía: agua purificada al 84 %, dodecilsulfato de sodio al 0,8 %, copolímero de metacrilato butilado al 8,08 % (Eudragit EPO), ácido esteárico al 1,21 %, talco al 2,09 %, estearato de Mg al 2,83 %, dióxido de titanio al 0,64 % y óxido de hierro rojo al 0,32 %. El recubrimiento se secó tras la aplicación usando aire caliente a 40 °C. El recubrimiento de película Eudragit EPO se aplica hasta aproximadamente el 4,5 % (p/p) para proporcionar una cobertura uniforme. El tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos se midió usando un baño de desintegración Copley DTG 2000 IS, y resultó ser inferior a 30 minutos tanto en agua como en ácido. Este comprimido contenía 500 mg del principio activo con una composición nominal de $Mg_4Fe_2(OH)_{12} \cdot CO_3 \cdot 4,6H_2O$ determinada a partir del contenido de MgO (por XRF) del comprimido. La cantidad de agua no unida químicamente del comprimido se determina usando una balanza de infrarrojos Satorius MA30
10
15 ajustada a 75 °C con determinación automática del criterio de valoración y, resultó ser del 6 % p/p.

Compuesto 9

20 Compuesto 7, pero con el recubrimiento preparado de la siguiente manera: el recubrimiento de los comprimidos se realizó usando una pistola de pulverización manual con 300-400 núcleos de comprimido colocados en una cesta giratoria con el aire caliente para secar los comprimidos suministrados mediante una pistola de aire caliente. La suspensión de recubrimiento se aplicó a una velocidad suficiente para garantizar la adherencia al núcleo del comprimido, pero lo suficientemente baja como para evitar la desintegración del núcleo del comprimido durante el proceso de recubrimiento.

25 La suspensión de recubrimiento comprendía: agua purificada al 84 %, dodecilsulfato de sodio al 0,8 %, copolímero de metacrilato butilado al 8,08 % (Eudragit EPO), ácido esteárico al 1,21 %, talco al 2,09 %, estearato de Mg al 2,83 %, dióxido de titanio al 0,64 % y óxido amarillo al 0,32 %. El recubrimiento se secó tras la aplicación usando aire caliente a 40 °C. El recubrimiento de película Eudragit EPO se aplica hasta aproximadamente el 4,5 % (p/p) para proporcionar una cobertura uniforme. El tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos se midió usando un baño de desintegración Copley DTG 2000 IS, y resultó ser inferior a 30 minutos tanto en agua como en ácido.

35 Este comprimido contenía 500 mg del principio activo con una composición nominal de $Mg_6Al_2(OH)_{12} \cdot CO_3 \cdot 4,6H_2O$ determinada a partir del contenido de MgO (por XRF) del comprimido.

Compuesto 10

40 Núcleo de comprimido preparado como se describe para el Compuesto 2, pero con la trituración de los gránulos con un elemento giratorio de alta velocidad para proporcionar gránulos que pasen a través de un tamiz de abertura de 1.000 micrómetros. A continuación, se recubrió el núcleo del comprimido como el método de recubrimiento descrito para el Compuesto 8. Este comprimido contenía 500 mg del principio activo con una composición nominal de $Mg_4Fe_2(OH)_{12} \cdot CO_3 \cdot 4,6H_2O$ determinada a partir del contenido de MgO (por XRF) del comprimido.

Compuesto 11

45 Se tamizó el Compuesto 6 hasta menos de 106 micrómetros y se trató térmicamente a 500 °C durante 30 minutos.

Compuesto 12

50 Se tamizó el Compuesto 6 hasta menos de 106 micrómetros y se trató térmicamente a 750 °C durante 30 minutos.

Macrosorb™

55 Una hidrotalcita de fórmula $Al_2Mg_6(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ comercializada por Ineos Silicas.

Altacite plus

60 La altacite, una hidrotalcita de la misma fórmula que Macrosorb™ disponible en el mercado en forma de una suspensión acuosa.

Rennie™, Alucap™, Talcid™, Ultacit™, Talidat™ y crema de magnesina (Boots)

Todos son compuestos disponibles en el mercado.

65

Método 1

Se midió la capacidad de neutralización de ácidos (ANC) de la siguiente manera:

5 Se añadió el compuesto de ensayo a un vaso de precipitados que contenía 70 ml de agua analaR mantenida a 37 °C usando un agitador orbital Grant OLS200. La temperatura de la solución se mantuvo a 37 ± 3 °C durante el experimento. A continuación, se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 1,0 N al preparado de ensayo mientras se seguía agitando con el agitador magnético. Se agitó la solución durante 15 minutos, el tiempo exacto. Después, se tituló la solución de inmediato y, en un período no superior a 5 minutos más, con hidróxido de sodio 0,5 N hasta alcanzar un valor estable de pH de 3,5 (durante 10 a 15 segundos). Se usó un Stat Titrimo 718 para la titulación. Cada compuesto se analizó por triplicado. Los comprimidos destinados a la primera masticación se trituraron primero con mortero y maja para simular el proceso de masticación. Este método sigue el capítulo general 301 de la USP (Farmacopea estadounidense). La fórmula para mEq/g $(30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}}) / g$ de sustancia ensayada.

Método 2

20 Para medir el pH más alto alcanzado durante la adición de ácido, se calentaron 100 ml de agua en un vaso de precipitados a 37 °C usando un agitador orbital Grant OLS200 que giraba a 170 rpm. Se tituló previamente el agua a pH 4 mediante la adición de ácido HCl 0,1 N. Se añadió el compuesto de ensayo a la solución, después se añadió ácido HCl 0,1 N Metrom Stat Titrimo 718 a una velocidad de 3 ml por segundo. Se midieron el pH y la temperatura cada 30 segundos durante un total de 1.800 segundos. Se registró el valor de pH más alto alcanzado durante este tiempo. Los valores de pH se midieron usando un medidor de pH típico; medidor de pH modelo Jenway 3520 con electrodo VWR 6621759. El medidor de pH se calibró con tampones antes de cualquier medición a temperatura ambiente (25 °C).

25 Este método es un indicador de la aparición del efecto ácido de rebote. Esto se asocia con antiácidos con un comienzo de la acción demasiado rápido, con lo que el pH se aumenta repentinamente hasta un pH superior a 5 durante la actividad antiácida, es decir, se prefiere un pH inferior a 5 (pero el pH tampoco debe disminuir demasiado hasta un valor de pH muy bajo, es decir, inferior a 2, ya que esto indicaría que el antiácido no está funcionando).

Método 3

35 Se determinó el tamponamiento del pH en presencia de comida en un modelo de tracto gastrointestinal *in vitro*.

En los experimentos repetidos (N = 3 o 4), se mezclaron en experimentos separados un control (sin antiácido), una cápsula Alucap (475 mg de contenido de principio activo), un comprimido del Compuesto 8, 500 mg del Compuesto 1 (dosificado como 2 cápsulas de gelatina), 500 mg de polvo de Compuesto 3 (dosificado como 2 cápsulas de gelatina) con comida convencional de la FDA (comida diseñada de acuerdo con las directrices de la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense FDA normalmente usada para estudios de biodisponibilidad con el fin de proporcionar los mayores efectos sobre la fisiología gastrointestinal). Los Compuestos 1 y 3 se dosificaron en forma de cápsulas de gelatina rellenas cada una con 250 mg de polvo del antiácido. Los experimentos se realizaron en Tiny-TIM (Nederlandse Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek TNO, Zeist, Países Bajos). Los detalles de este modelo se han publicado extensamente; por ejemplo, como en el documento US 5525305. Estos experimentos se realizaron en las condiciones fisiológicas medias del tracto gastrointestinal representativas para los seres humanos. Estas condiciones incluyen la dinámica del vaciado gástrico y los tiempos de tránsito intestinal, los valores de pH gástrico e intestinal, y la composición y actividad de los productos de secreción. El pH en el compartimiento gástrico se midió durante 300 minutos (Figura 1).

50 Las conclusiones de este gráfico son las siguientes:

- los compuestos preferidos tamponan el pH durante hasta un período de aproximadamente 2 horas (en comparación con el control de solo comida). En este modelo, el vaciado gástrico es aproximadamente del 80 % a las 2 horas, aproximadamente del 95 % a las 3 horas y del 100 % a las 6 horas. Por lo tanto, esto demuestra que el antiácido preferido tiene una larga duración de la acción, es decir, que se proporciona actividad antiácida hasta que se vacíe aproximadamente el 80 % del estómago.
- Los compuestos preferidos tamponan en presencia de comida. Por el contrario, un antiácido disponible en el mercado basado en $\text{Al}(\text{OH})_3$ no parece proporcionar tamponamiento en presencia de comida.
- El pH del estómago no cambia repentinamente (ni supera un pH de 7) en presencia de comida, evitando así el efecto ácido de rebote o la inactivación irreversible de la pepsina.

Método 4

65 Se determinó el volumen del comprimido colocando 5 comprimidos en un cilindro de medición que contenía 50 ml de agua. Se determinó el desplazamiento del volumen midiendo el cambio en el volumen de agua antes y después de colocar los 5 comprimidos en el cilindro de medición. A continuación, se calculó el volumen de cada comprimido

mediante: desplazamiento de volumen/5. El cambio de volumen se midió inmediatamente después de colocar los comprimidos en el cilindro de medición, es decir, antes de que los comprimidos se desintegraran en el agua.

Tabla 1: Capacidad de neutralización de ácidos (ANC)

Principio activo (HT = hidrotalcita o compuesto metálico mixto)	Nombre de la forma farmacéutica	Forma farmacéutica administrada en el ensayo	Método 1 - ANC (mEq/g de principio activo)
Control			0,1
HT MgFe (2:1)	Compuesto 1	administrada como polvo de 500 mg	14,4
HT MgFe (2:1)	Compuesto 2	administrada machacando un comprimido recubierto	15,1
HT MgFe (2:1)	Compuesto 2	administrada como un comprimido recubierto	16,0
HT MgFe (2:1)	Compuesto 8	administrada como un comprimido recubierto	16,8
HT MgFe (2:1)	Compuesto 10 (que consiste en gránulos de mayor tamaño)	administrada como un comprimido recubierto	15,3
HT MgFe (2:1) con tratamiento térmico	Compuesto 3	administrada como polvo de 500 mg	22,0
HT MgFe (3:1)	Compuesto 4	administrada como polvo de 500 mg	16,9
HT MgFe (3:1) con tratamiento térmico	Compuesto 5	administrada como polvo de 500 mg	23,8
HT MgAl (3:1)	Compuesto 6	administrada como polvo de 500 mg	23,2
HT MgAl (3:1)	Compuesto 7	administrada como un comprimido recubierto machacado	23,8
HT MgAl (3:1)	Compuesto 7	administrada como un comprimido recubierto	24,1
HT MgAl (3:1)	Compuesto 9	administrada como un comprimido recubierto	23,6
HT MgAl (3:1) con tratamiento térmico	Compuesto 11	administrada como polvo de 500 mg	23,5
HT MgAl (3:1) con tratamiento térmico	Compuesto 12	administrada como polvo de 500 mg	18,8
HT MgAl (3:1)	Macrosorb	administrada como polvo de 500 mg	25,2
HT MgAl (3:1)	Altacite Plus™	administrada como suspensión de 5 ml	22,4
HT MgAl (3:1)	Talcid™	administrada como un comprimido machacado	29,1
HT MgAl (3:1)	Talcid™	administrada como suspensión de 5 ml	28,0
HT MgAl (3:1)	Ultacit™	administrada como un comprimido machacado	22,4
HT MgAl (3:1)	Talidat™	una pastilla	22,5
Carbonato de Ca	Rennie™	dos comprimidos machacados	12,4
Al(OH) ₃	Alucap™	una cápsula (475 mg de principio activo)	14,1
Mg(OH) ₂	Crema de magnesia	dos comprimidos (de 300 mg de Mg(OH) ₂)	31,2
Mg(OH) ₂	Crema de magnesia	un comprimido (300 mg)	33,3

5

Conclusiones de dicha tabla:

- La HT MgFe tiene propiedades antiácidas comparables a las de los compuestos que se encuentran actualmente disponibles en el mercado (es decir, Rennie).
- Los comprimidos de MgFe o MgAl preferidos no necesitan ser administrados en forma machacada para conseguir buenos valores de ANC 1.

10

- No existe diferencia significativa entre la administración de un comprimido machacado o un comprimido entero de los presentes compuestos preferidos de MgFe o MgAl. Esto puede ser una ventaja para los pacientes al proporcionar propiedades antiácidas más uniformes (es decir, el rendimiento será menos dependiente de cómo o de si se mastica un comprimido).
- El tratamiento térmico de las hidrotalcitas MgFe o MgAl aumenta las propiedades antiácidas.
- La temperatura preferida para el tratamiento térmico es de entre 200 y 500 grados centígrados, las temperaturas a 750 o superiores generan valores de ANC 1 inferiores.
- Las propiedades antiácidas aumentan con la proporción de HT.
- La HT MgAl tiene mejores propiedades antiácidas que la HT MgFe, pero la HT MgFe tiene la ventaja de estar exenta de Al.
- Actualmente, los antiácidos basados en HT solo están disponibles como comprimidos masticables o en forma farmacéutica líquida.

Tabla 2: Resultados obtenidos mediante el método 2

Principio activo	Nombre	Forma farmacéutica administrada en el ensayo	Método 2 – pH más alto alcanzado durante la adición de ácido
Control	-	-	
HT MgFe (2:1)	Compuesto 1	administrada como polvo de 500 mg	
HT MgFe (2:1)	Compuesto 2	administrada como un comprimido machacado	3,3
HT MgFe (2:1)	Compuesto 2	polvo de 500 mg	4,5
HT MgFe (2:1) con tratamiento térmico	Compuesto 3	polvo de 500 mg	3,1
HT MgAl (3:1)	Compuesto 6	administrada como un comprimido machacado	3,7
HT MgAl (3:1)	Macrosorb	polvo de 500 mg	5,9
HT MgAl (3:1)	Altacite Plus™	suspensión de 10 ml	6,6
Carbonato de Ca	Rennie™	dos comprimidos machacados	9,0
Al(OH) ₃	Alucap™	una cápsula	5,2
Mg(OH) ₂	Crema de magnesia	dos comprimidos (de 300 mg de Mg(OH) ₂)	4,3

Conclusiones de dicha tabla:

Los datos muestran la ventaja de usar los presentes compuestos preferidos para evitar que el pH del estómago suba por encima de pH 5 y evitar el efecto ácido de rebote, es decir, compuestos que tamponan hasta el intervalo óptimo de pH de entre pH 3 y 4,5.

Tabla 3: Eficacia de la dosis

	Forma farmacéutica	Método de administración en el método de ensayo 1	Tamaño del comprimido (volumen)	Comprimido		Compuesto metálico mixto (hidrotalcita)	Compuesto metálico mixto (hidrotalcita)	ANC (Método 1)
				Peso	por comprimido			
			Método 5					
			cm ³	g		mg	%	por peso de comprimido
HT MgAl (3:1)	Comprimido masticable	Un comprimido machacado	0,83	1,04	500	48	26.21	
HT MgAl (3:1)	Pastilla	Pastilla	1,00	1,58	500	32	17.06	
HT MgAl (3:1)	Comprimido masticable	Un comprimido machacado	0,66	1,00	500	50	29.09	
HT MgAl (3:1)	Comprimido	Un comprimido (sin machacar)	0,50	0,73	500	68	32.48	
HT MgAl (3:1)	Comprimido	Un comprimido (sin machacar)	0,50	0,77	500	65	30.62	
HT MgFe (2:1)	Comprimido	Un comprimido (sin machacar)	0,60	0,66	500	76	22.79	
HT MgFe (2:1)	Comprimido	Un comprimido (sin machacar)	0,60	0,69	500	72	22.18	

Conclusiones de dicha tabla:

- 5 - Las formulaciones de comprimidos preferidas que contienen compuestos metálicos mixtos MgAl o MgFe no requieren necesariamente masticación para conseguir valores de ANC similares a los actualmente disponibles en el mercado.
- Las formulaciones de comprimidos preferidas son más eficaces en peso, comprimidos más ligeros y más pequeños y tienen valores de ANC similares a los disponibles en el mercado.
- 10 - Las formulaciones de comprimidos preferidas contienen más del 50 % de hidrotalcita en contraste con las disponibles en el mercado.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de medicamento para neutralizar o tamponar ácido estomacal, en el que el compuesto metálico mixto contiene
 5 al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio, y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio; en el que

10 el compuesto metálico mixto se proporciona en forma de un material granular, en el que al menos el 50 % de los gránulos tiene un diámetro en un intervalo de 106 a 1.180 micrómetros, comprendiendo el material granular

15 (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto
 (ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente, y
 (iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (I):



20 en la que M^{II} es el al menos un metal divalente;
 M^{III} es el al menos un metal trivalente;
 A^{n-} es al menos un anión n-valente;

$$2+a = 2b + \sum cn,$$

25 $\sum cn < 0,9a$; y
 z es 2 o inferior.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la fórmula (I), z es 1,5 o inferior.

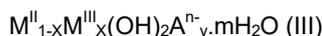
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la fórmula (I), a es de 0,2 a 0,34.

5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que, en la fórmula (I), b es 1,2 o inferior.

35 6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que, en la fórmula (I), $0,03a < \sum cn < 0,5a$.

7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el compuesto de fórmula (I) se puede obtener o se obtiene mediante el calentamiento de un material de partida que comprende una estructura estratificada de hidróxido doble a una temperatura de 250 °C a 500 °C.

40 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (III):



45 en la que M^{II} es el al menos un metal divalente;
 M^{III} es el al menos un metal trivalente;
 A^{n-} es al menos un anión n-valente;
 $x = \sum ny$;
 $0 < x \leq 0,4$;
 50 $0 < y \leq 1$, y
 $0 \leq m \leq 10$.

9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el metal trivalente es hierro (III).

55 10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el metal divalente es magnesio.

11. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto metálico mixto contiene hierro (III) y magnesio.

60 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto metálico mixto es de fórmula (I):



en la que M^{II} es magnesio;
 M^{III} es hierro (III);
 A^{n-} es al menos un anión n-valente;

$$2+a = 2b+\sum cn,$$

5

$\sum cn < 0,9a$, y
 z es 2 o inferior.

10 13. Uso de un compuesto metálico mixto en la fabricación de medicamento para su uso en la terapia de una afección o enfermedad asociada con los niveles adversos de ácido estomacal, en el que el compuesto metálico mixto contiene al menos un metal trivalente seleccionado entre hierro (III) y aluminio, y al menos un metal divalente seleccionado entre magnesio, hierro, cinc, calcio, lantano y cerio, en el que

15 el compuesto metálico mixto se proporciona en forma de un material granular, en el que al menos el 50 % de los gránulos tiene un diámetro en un intervalo de 106 a 1.180 micrómetros, comprendiendo el material granular

20 (i) al menos el 50 % en peso, basado en el peso del material granular, del compuesto metálico mixto
(ii) del 3 al 12 % en peso, basado en el peso del material granular, de agua no unida químicamente, y
(iii) no más del 47 % en peso, basado en el peso del material granular, de excipiente.

pH del estómago en presencia de comida y antiácidos

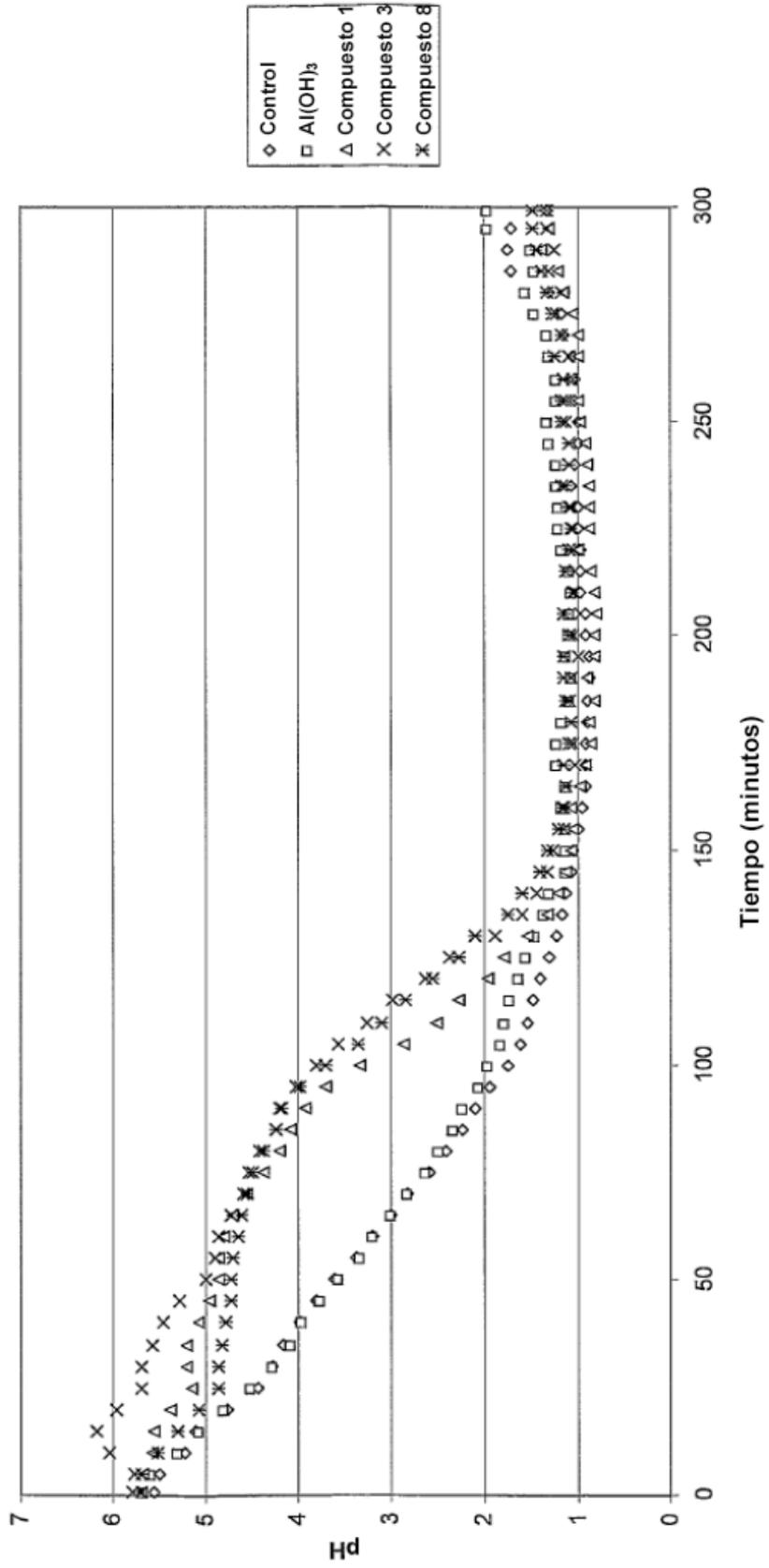


Figura 1