

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 982**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2005 E 16199305 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3167878**

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

30 Prioridad:

**01.11.2004 US 624001 P**

**17.11.2004 US 628752 P**

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

**18.06.2019**

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)**

**50 Binney Street**

**Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**BHAGAT, HITESH;**

**GOLDBERG, JEFFERY MARC;**

**HARIANAWALA, ABIZER y**

**BRENNER, LOUIS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 716 982 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Sales de polímero de amina alifática para la fabricación de comprimidos

5 Antecedentes de la invención

10 La hiperfosfatemia acompaña con frecuencia a enfermedades asociadas con una función renal inadecuada, hiperparatiroidismo y otras determinadas afecciones médicas. La hiperfosfatemia se define normalmente para los seres humanos como un nivel de fosfato en suero superior a aproximadamente 4,5 mg/dl. La afección, especialmente si está presente a lo largo de períodos de tiempo prolongados, conduce a anomalías graves en el metabolismo del calcio y el fósforo y puede manifestarse mediante una calcificación anómala en las articulaciones, los pulmones y los ojos.

15 Se han utilizado polímeros de intercambio aniónico, tales como polímeros de aminas alifáticas, en el tratamiento de la hiperfosfatemia. Estos polímeros proporcionan un tratamiento eficaz para reducir el nivel de fosfato en suero, sin aumentar simultáneamente la absorción de cualquier material clínicamente indeseable.

20 La acidosis metabólica es otra afección que acompaña a las enfermedades asociadas con una función renal inadecuada. El cuerpo humano está adquiriendo constantemente iones  $H^+$  procedentes del metabolismo de azúcares, grasas, proteínas y ácido láctico (producido en el metabolismo anaeróbico). Para mantener un pH constante, el cuerpo debe excretar iones  $H^+$ . En pacientes que padecen una enfermedad renal o una insuficiencia renal se produce una reducción de la excreción de iones  $H^+$ , que desemboca en una acidosis metabólica y, por lo tanto, un pH sanguíneo bajo debido al exceso de  $H^+$  iones.

25 Los tratamientos actuales para la hiperfosfatemia no abordan el problema de la acidosis metabólica. Los presentes inventores han preparado sales de carbonato de polímeros de amina alifática para este fin; sin embargo, los comprimidos producidos a partir de sales de carbonato de polímeros de amina alifática presentan un periodo de conservación reducido. Además, el tiempo de disgregación de los comprimidos producidos a partir de sales de carbonato aumenta con el tiempo cuando se almacenan en condiciones de almacenamiento estándar. Este aumento en el tiempo de disgregación puede conducir a una menor disponibilidad para un paciente de los componentes activos del fármaco.

Sumario de la invención

35 Se ha encontrado ahora que la adición de una fuente de anión monovalente a comprimidos de sales de carbonatos de amina alifática aumenta significativamente el periodo de conservación e impide que el tiempo de disgregación aumente con el tiempo cuando los comprimidos se almacenan en condiciones de almacenamiento estándar. Además, se ha encontrado que el aumento del tamaño de partícula de las partículas de polímero de amina alifática en los comprimidos aumenta significativamente el periodo de conservación e impide que el tiempo de disgregación aumente con el tiempo cuando los comprimidos se almacenan en condiciones de almacenamiento estándar.

Según un primer aspecto de la presente invención, se divulga un comprimido según la reivindicación 1, que está recubierto opcionalmente con una composición de recubrimiento.

45 En una forma de realización, la presente invención es un comprimido que comprende un carbonato, de un polímero de amina alifática, en la que dicho comprimido conserva un tiempo de disgregación no superior a 30 minutos a 37 °C y a un pH de al menos 1 cuando se almacena durante un período de al menos diez semanas a 60 °C. El polímero de amina alifática es sevelamer.

50 En otra forma de realización, la presente invención es un comprimido que comprende un carbonato, de un polímero de amina alifática, y una fuente de anión monovalente, en el que el anión monovalente comprende al menos el 0,05% en peso de los pesos combinados de la sal de carbonato y la fuente de anión monovalente.

55 En otra forma de realización, la presente invención es una composición que comprende un carbonato, de un polímero de amina alifática, y una fuente de anión monovalente, en el que el anión monovalente comprende al menos el 0,05% en peso del peso combinado de la sal de carbonato y la fuente de anión monovalente. Preferentemente, la composición es para uso farmacéutico y comprende adicionalmente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 En otra forma de realización, la presente invención es un comprimido que comprende partículas de carbonato de sevelamer, en el que al menos el 95% en volumen de las partículas tiene un diámetro de al menos 45 micrómetros.

65 Los comprimidos, las composiciones y los procedimientos de la presente invención pueden prevenir o mejorar la acidosis, en particular la acidosis en pacientes con una enfermedad renal. El tiempo de disgregación de los comprimidos y las composiciones de la presente invención no aumenta con el tiempo cuando se almacena en

condiciones estándar. Además, los comprimidos son estables durante largos períodos de tiempo sin la necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas.

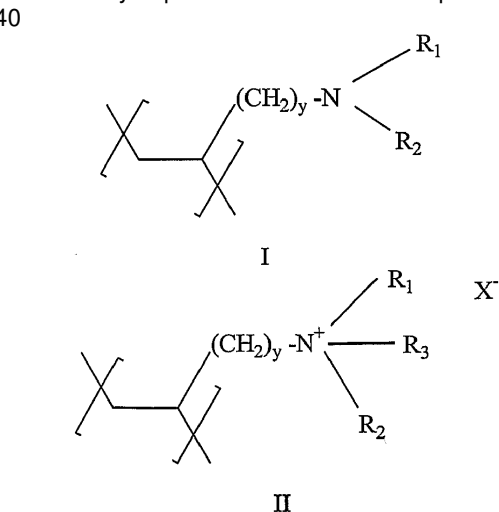
Descripción detallada de la invención

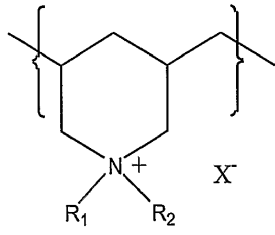
5 Los tratamientos actuales para la hiperfosfatemia no abordan los problemas del pH sanguíneo bajo, que a menudo acompañan a la insuficiencia renal. El uso de sales de carbonato de polímeros de amina alifática sería útil para abordar este problema; sin embargo, los comprimidos de sales de carbonato a menudo tienen un período de conservación reducido y tiempos de disgregación que aumentan con el tiempo en condiciones de almacenamiento estándar. Ahora se ha descubierto que la adición de una fuente de anión monovalente a la sal de carbonato previene el aumento del tiempo de disgregación de los comprimidos y aumenta el período de conservación. También se ha descubierto que el aumento del tamaño de partícula del polímero de amina alifática previene el aumento del tiempo de disgregación de los comprimidos y aumenta el período de conservación.

15 En una forma de realización, la presente invención es un comprimido que comprende un carbonato, de un polímero de amina alifática, en la que dicho comprimido conserva un tiempo de disgregación no superior a 60 minutos, 45 minutos, 30 minutos, preferentemente 20 minutos, de forma más preferida 15 minutos, de la forma más preferida 10 minutos a  $37 \pm 2$  °C. Los comprimidos descritos muestran estos tiempos de disgregación en una amplia diversidad de intervalos de pH que incluyen condiciones ácidas tales como un pH de al menos 1, de forma más preferida un intervalo de pH de 1-5, preferentemente de 1-4, de forma más preferida de 1-3, de la forma más preferida 1-2, de forma incluso más preferida un pH de 1,2. El tiempo de disgregación se puede medir utilizando los procedimientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos 27 - Formulario Nacional 22 (USP 27 - NF 22) que se han adaptado según el ejemplo 1. En una forma de realización preferida, el tiempo de disgregación de los comprimidos permanece constante durante un período de al menos 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 5 semanas, 2 meses, 10 semanas, 3 meses, 6 meses, 1 año o dos años a 60 °C cuando se almacena en un recipiente sellado impermeable al agua. Debe entenderse que cuando se habla en el presente documento de sales de carbonato, los solicitantes también se refieren a sales de bicarbonato, acetato y lactato.

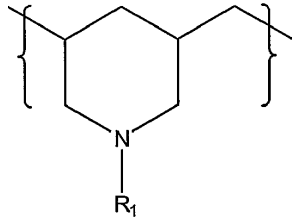
30 Los polímeros de amina se caracterizan por una unidad de repetición que incluye al menos un grupo amino. Los grupos amino pueden ser parte del esqueleto polimérico (por ejemplo, una polialquilenimina tal como polietilenimina), pueden colgar del esqueleto polimérico (por ejemplo, polialilamina), o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

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

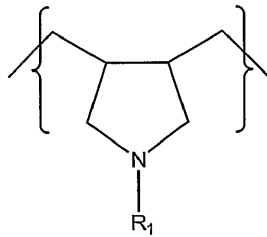




III

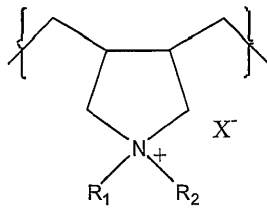


IV

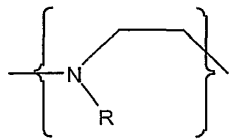


V

5

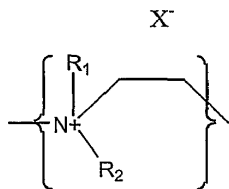


VI



VII

10



VIII

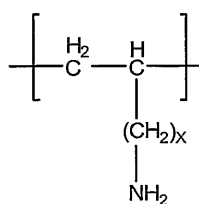
15 en las que y es un número entero que es cero, uno o un número superior (por ejemplo, entre aproximadamente 1 y 10, 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3) y cada uno de R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente, es H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, que tiene entre 1 y 25, preferentemente entre 1 y 5 átomos de carbono, tal como un aminoalquilo que tiene, por ejemplo, entre 1 y 5 átomos de carbono, ambos incluidos, tal como aminoetilo o poli(aminoetilo)) o un grupo arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo), y cada X<sup>-</sup> es independientemente un

contraión cargado negativamente intercambiable. Típicamente, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno independientemente H o un grupo alquilo sustituido o no sustituido.

5 En un polímero preferido utilizado en la invención, al menos uno de los grupos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno. En una forma de realización más preferida, cada uno de estos grupos es hidrógeno. En una forma de realización, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H y el polímero comprende unidades de repetición caracterizadas por las fórmulas estructurales I-IV, VII y/u VIII.

10 Como grupo alquilo, o arilo, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> puede portar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados incluyen grupos catiónicos, por ejemplo, grupos amonio cuaternario, o grupos amina, por ejemplo, alquilaminas o arilaminas primarias, secundarias o terciarias. Los ejemplos de otros sustituyentes adecuados incluyen hidroxilo, alcoxi, carboxamida, sulfonamida, halógeno, alquilo, arilo, hidrazina, guanadina, urea, poli(alquilenimina), tal como poli(etilenimina) y ésteres de ácido carboxílico.

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

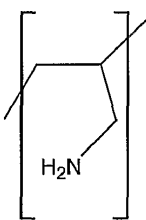


IX

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

25 Otro polímero preferido para su uso en la invención es polialilamina, que es un polímero que tiene unidades repetidas de monómeros de alil-amina polimerizados. El grupo amina de un monómero de alilo puede estar no sustituido o sustituido con, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo de cadena lineal o ramificados de C1-C10. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, amina, halógeno, fenilo, amida o nitrilo. Preferentemente, los polímeros de polialilamina de la presente invención comprenden unidades de repetición representadas por la fórmula estructural X:

30



X

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

40 También la polialilamina puede ser un copolímero que comprende unidades de repetición de dos o más monómeros de alilo polimerizados diferentes o con unidades de repetición de uno o más monómeros de alilo polimerizados y unidades de repetición de uno o más monómeros no alílicos polimerizados. Los ejemplos de monómeros no alílicos adecuados incluyen monómeros de acrilamida, monómeros de acrilato, ácido maleico, monómeros de malimida, monómeros de vinilacilato y olefinas sustituidas con alquilo. Preferentemente, sin embargo, las polialilaminas usadas  
45 en la presente invención comprenden unidades de repetición únicamente de monómeros de alilamina polimerizados. De forma más preferida, los polímeros de polialilamina usados en la presente invención son homopolímeros. De forma incluso más preferida, los polímeros de polialilamina usados en la presente invención son homopolímeros de unidades de repetición representadas por la fórmula estructural X o son homopolímeros reticulados de los mismos.

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

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

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

15 Los polímeros preferidos empleados en la invención son poliaminas opcionalmente reticuladas insolubles en agua no absorbibles. Los polímeros preferidos son alifáticos. Los ejemplos de polímeros preferidos incluyen polímeros de polietilenimina, polialilamina, polivinilamina y polidialilamina. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros, tal como se ha discutido anteriormente, y pueden estar sustituidos o no sustituidos. Estos y otros polímeros que pueden utilizarse en la invención reivindicada se han divulgado en las patentes de Estados Unidos N° 5.487.888, 5.496.545, 5.607.669, 5.618.530, 5.624.963, 5.667.775, 5.679.717, 5.703.188, 5.702.696, 5.693.675, 20 5.900.475, 5.925.379, 6.083.497, 6.177.478, 6.083.495, 6.203.785, 6.423.754, 6.509.013, 6.556.407, 6.605.270 y 6.733.7. También se divulgan polímeros adecuados para su uso en la invención en las solicitudes de Estados Unidos N° 08/823.699 (ahora abandonada); 08/835.857 (ahora abandonada); 08/470.940 (ahora abandonada); 08/927.247 (ahora abandonada); 08/964.498, 09/691.429, 10/125.684, 10/158.207, 10/322.904, 10/441.157 y 10/766.638.

25 Preferentemente, el polímero se convierte en insoluble en agua mediante reticulación tal como con un agente de reticulación multifuncional. El agente de reticulación se caracteriza normalmente por grupos funcionales que reaccionan con el grupo amino del monómero. Alternativamente, el agente de reticulación se puede caracterizar por dos o más grupos vinilo que experimentan una polimerización por radicales libres con el monómero de amina. El grado de polimerización en polímeros reticulados generalmente no se puede determinar.

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

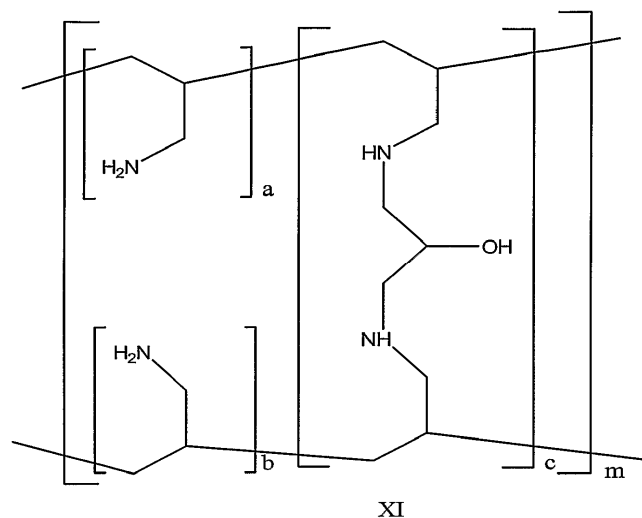
40 El nivel de reticulación hace que los polímeros sean insolubles y sustancialmente resistentes a la absorción y la degradación, limitando de esta forma la actividad del polímero al tubo gastrointestinal y reduciendo posibles efectos secundarios en el paciente. Las composiciones, por lo tanto, tienden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

50 En algunos casos, los polímeros se reticulan después de la polimerización. Un procedimiento para obtener dicha reticulación implica la reacción del polímero con reticulantes difuncionales, tales como epiclorhidrina, dicloruro de succinilo, éter diglicidílico del bisfenol A, dianhídrido piromelítico, diisocianato de tolueno y etilendiamina. Un ejemplo típico es la reacción de poli(etilenimina) con epiclorhidrina. En este ejemplo, la epiclorhidrina (de 1 a 100 partes) se añade a una solución que contiene polietilenimina (100 partes) y se calienta para promover la reacción. Otros procedimientos para inducir la reticulación en materiales ya polimerizados incluyen, entre otros, la exposición a radiación ionizante, radiación ultravioleta, haces de electrones, radicales y pirólisis.

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

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

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



5

en la que:

- la suma de a y b (el número de grupos de amina primaria) es 9;
- 10 c (el número de grupos de reticulación) es 1;
- n (la fracción de aminas protonadas) es 0,4; y
- 15 m es un número grande (para indicar una red polimérica extendida).

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

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

25 La polialilamina y la polivinilamina no reticuladas y reticuladas son generalmente conocidas en la técnica y están disponibles comercialmente. Los procedimientos para la fabricación de polialilamina y polivinilamina, y los derivados reticulados de las mismas, se describen en las patentes de Estados Unidos anteriores. Algunas patentes de Harada et al. (patentes de Estados Unidos N° 4.605.701 y 4.528.347) también describen procedimientos de fabricación de polialilamina y polialilamina reticulada. Una patente de Stuttz et al. (patente de Estados Unidos N° 6.180.754) describe un procedimiento adicional de fabricación de polialilamina reticulada.

30

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

35

El peso molecular de los polímeros de la invención no se considera crítico, siempre que el peso molecular sea lo suficientemente grande como para que el polímero no pueda absorberse por el tubo gastrointestinal. Por lo general, el peso molecular es de al menos 1000. Por ejemplo, el peso molecular puede ser de: aproximadamente 1000 a aproximadamente 5 millones, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3 millones, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2 millones o de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1 millón.

40

Tal como se ha descrito anteriormente, los polímeros están protonados y se administran en forma de una sal. Por "sal" se entiende que el grupo nitrógeno en la unidad de repetición está protonado para crear un átomo de nitrógeno cargado positivamente asociado con un contraión cargado negativamente. La sal es una sal de ácido débil tal como carbonato.

45

En una forma de realización, la presente invención es un comprimido o composición que comprende una sal de carbonato de un polímero de amina alifática y una fuente de anión monovalente, en la que el anión monovalente

comprende al menos el 0,01%, preferentemente el 0,05%, de forma más preferida un intervalo del 0,01% al 2%, del 0,05% al 1%, del 0,08% al 0,5% o del 0,1% al 0,3% en peso de los pesos combinados de la sal de carbonato y la fuente de anión monovalente.

5 El anión monovalente se selecciona para minimizar efectos adversos en el paciente. La fuente de anión monovalente es cloruro de sodio. En una forma de realización, el comprimido o la composición comprende una sal de carbonato de sevelamer y cloruro de sodio. En una forma de realización preferida, el comprimido o la composición comprende una sal de carbonato de sevelamer y cloruro de sodio en polvo. En otra forma de realización preferida, el comprimido o la composición comprende una sal de carbonato de sevelamer recubierta con  
10 una solución de cloruro de sodio.

En la forma de realización descrita anteriormente, el anión monovalente, por ejemplo, los iones de cloruro, comprende el 0,01%, preferentemente el 0,05%, de forma más preferida un intervalo del 0,01% al 2%, del 0,05% al 1%, del 0,08% al 0,5% o del 0,1% al 0,3% del peso de la sal de carbonato del polímero de amina alifática más el peso de la sal metálica o ácido, por ejemplo, el peso de carbonato de sevelamer más el peso de cloruro de sodio.  
15

En otra forma de realización, la fuente de anión monovalente es una sal de anión monovalente de un polímero de amina alifática que comprende una unidad de repetición representada por las fórmulas estructurales I-XI anteriores. La combinación de una sal de carbonato de un polímero de amina alifática y una sal de anión monovalente de un polímero de amina alifática se define en el presente documento como un "polímero físicamente mixto". La sal de anión monovalente del polímero de amina alifática puede ser del mismo o de un polímero de amina alifática diferente al de la sal de carbonato de polímero de amina alifática. La sal de anión monovalente del polímero de amina alifática es sevelamer.  
20

En la forma de realización descrita anteriormente, la sal de carbonato del polímero de amina alifática y la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática se encuentran preferentemente en una relación molar de 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:9, 1:6, 1:4, 1:3, 1:2 o 1:1 de sal de anión monovalente:carbonato, de forma más preferida en una relación molar de 1:4 de sal de anión monovalente:carbonato. En esta forma de realización, el anión monovalente, por ejemplo, los iones de cloruro, comprende al menos el 0,01%, preferentemente el 0,05%, de forma más preferida un intervalo del 0,01% al 2%, del 0,05% al 1%, del 0,08% al 0,5% o del 0,1 % al 0,3% en peso del peso de la sal de carbonato del polímero de amina alifática más el peso de la sal de anión monovalente del polímero de amina alifática, por ejemplo, el peso de carbonato de sevelamer más el peso de cloruro de sevelamer.  
25  
30

En otra forma de realización, la fuente de anión monovalente es la sal de carbonato de un polímero de amina alifática. En esta forma de realización, el polímero de amina alifática comprende principalmente iones carbonato, pero también comprende además un anión monovalente distinto de carbonato. En esta forma de realización, la presente invención es un comprimido que comprende una sal mixta de carbonato y anión monovalente de un polímero de amina alifática. La combinación de una sal de carbonato y una sal de anión monovalente en un único polímero de amina alifática se define en el presente documento como un "polímero químicamente mixto". El polímero de amina alifática comprende unidades de repetición representadas por las fórmulas estructurales I-XI anteriores; preferentemente, el polímero de amina alifática es sevelamer. Se puede utilizar cualquier anión monovalente descrito anteriormente en esta forma de realización. Preferentemente, la sal de anión monovalente es una sal de haluro, de forma más preferida una sal de cloruro. Preferentemente, la mezcla de sal de carbonato con respecto a la sal de anión monovalente se encuentra en una relación molar de anión monovalente:carbonato, de 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:4 o 1:1. En esta forma de realización, el anión monovalente, por ejemplo, los iones de cloruro, comprenden al menos el 0,01%, preferentemente el 0,05%, de forma más preferida un intervalo del 0,01% al 2%, del 0,05% al 1%, del 0,08% al 0,5% o del 0,1% al 0,3% en peso del peso la sal mixta de carbonato y anión monovalente del polímero de amina alifática, por ejemplo, el peso de sevelamer con iones tanto carbonato como cloruro.  
35  
40  
45

Estos polímeros químicamente mixtos se pueden preparar añadiendo, por ejemplo, una solución acuosa de carbonato de sodio y/o bicarbonato de sodio a una solución acuosa de cloruro de sevelamer. Las relaciones de sales con respecto a cloruro de sevelamer pueden variarse para obtener la relación de sal deseada en el polímero químicamente mixto. Las relaciones molares preferidas incluyen 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:4 o 1:1 clorhidrato de sevelamer:carbonato.  
50  
55

En otra forma de realización, el polímero de amina alifática químicamente mixto se puede mezclar con una sal de carbonato de un polímero de amina alifática. Los polímeros de aminas alifáticas comprenden unidades de repetición representadas por las fórmulas estructurales I-XI anteriores y pueden ser iguales o diferentes. Preferentemente, el polímero químicamente mixto y el polímero de sal de carbonato son sevelamer. Los aniones preferidos en el polímero químicamente mixto son tal como se han descrito anteriormente. Preferentemente, el polímero químicamente mixto y el polímero de carbonato se encuentran en una relación molar de sal químicamente mixta:carbonato, de 1:2000, 1:500, 1:100, 1:50, 1:20, 1:4 o 1:1.  
60

El aumento del tamaño de partícula de las partículas de polímero de amina alifática da como resultado un aumento en el periodo de conservación de los comprimidos de la presente invención e impide que el tiempo de disgregación de los comprimidos aumente con el tiempo. Las partículas comprenden un polímero de amina alifática,  
65



preferentemente un polímero de polialamina, de forma más preferida un homopolímero, de la forma más preferida sevelamer, y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales. En una forma de realización preferida, las partículas comprenden al menos el 80%, preferentemente al menos el 90% de forma más preferida al menos el 95%, de la forma más preferida al menos el 100%, en peso de polímero de amina alifática.

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

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

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

Los comprimidos de la invención se preparan mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

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

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

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

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

Material	% P/P
HPMC de baja viscosidad tipo 2910, cUSP	38,5%
HPMC de alta viscosidad tipo 2910, cUSP	38,5%
monoglicérido diacetilado	23,0%

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

Los polímeros de aminas alifáticas, los comprimidos y las composiciones de la presente invención se administran preferentemente por vía oral. Se pueden administrar al sujeto solos o en una composición farmacéutica y, opcionalmente, uno o más fármacos adicionales. Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen preferentemente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable adecuado para hacer que el compuesto o la mezcla sea administrable por vía oral. Los ingredientes activos pueden mezclarse o combinarse con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica entenderán que puede utilizarse cualquier modo de administración, vehículo o excipiente empleado convencionalmente y que sea inerte con respecto al agente activo para preparar y administrar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Ilustrativos de dichos procedimientos, vehículos y excipientes son los descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (1990).

Las formulaciones de la presente invención para su uso en un sujeto comprenden el agente, junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables, por lo tanto, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Los vehículos o diluyentes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el agente con el vehículo o diluyente que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el agente con los vehículos y después, si es necesario, dividiendo el producto en dosis unitarias del mismo.

Los expertos en la técnica son conscientes de que las cantidades de los diversos componentes de las composiciones de la invención que se administrarán según el procedimiento de la invención a un sujeto dependerán de los factores mencionados anteriormente.

En la forma de un comprimido, se pueden emplear uno o más vehículos farmacéuticos utilizados rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa y sacarosa.

Los polímeros de aminas alifáticas, los comprimidos y las composiciones se pueden administrar como unidades de dosificación múltiple o como una unidad de dosificación única. Tal como se usa en el presente documento, una unidad de dosificación es un comprimido.

En un ejemplo, la unidad de dosificación es un comprimido ovalado, recubierto con película, compactado que contiene 800 mg o 400 mg de sevelamer sobre una base anhidra. Los ingredientes inactivos son cloruro de sodio, estearato de zinc, Ceolus®, hipromelosa y monoglicérido diacetilado. En otra forma de realización más, la unidad de dosificación es una cápsula de gelatina dura que contiene 403 mg de sevelamer sobre una base anhidra. Los ingredientes inactivos son cloruro de sodio, estearato de zinc, Ceolus®, hipromelosa y monoglicérido diacetilado.

Los polímeros de aminas alifáticas, los comprimidos y las composiciones de la presente invención se administran preferentemente con las comidas.

Los procedimientos de la invención implican el tratamiento de pacientes con hiperfosfatemia. El fosfato elevado en suero suele estar presente en pacientes con insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, acromegalia aguda no tratada, sobremedicación con sales de fosfato y destrucción aguda de tejido tal como sucede durante la rabdomiólisis y el tratamiento de tumores malignos.

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

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

Las dosis típicas de aglutinantes de fosfato varían de aproximadamente 5 miligramos/día a aproximadamente 10 gramos/día, preferentemente de aproximadamente 50 miligramos/día a aproximadamente 9 gramos/día, de forma más preferida de aproximadamente 1 gramo/día a aproximadamente 8 gramos/día, de forma incluso más preferida de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 7 gramos, de la forma más preferida de aproximadamente 4 gramos/día a aproximadamente 6 gramos/día. Los aglutinantes de fosfato de la presente invención se pueden administrar al menos cuatro veces al día con las comidas, al menos tres veces al día con las comidas, al menos dos veces al día con las comidas, al menos una vez antes del día con las comidas, (véase la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/623.985).

## Ejemplificación

### Ejemplo 1

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

La expresión "sal físicamente mixta" se refiere a la mezcla en seco de HCl de sevelamer y API carbonato de sevelamer (2 compuestos). El cloruro total estaba previsto que se encontrara en un intervalo del 4 al 6%.

- 10 Basándose en las relaciones de clorhidrato de sevelamer con respecto a carbonato de sevelamer utilizadas, se calculó el % de LOD para la mezcla final de clorhidrato de sevelamer y carbonato de sevelamer. Para humedecer la mezcla hasta alcanzar el % de pérdida por desecación (LOD) objetivo, se añadieron el API clorhidrato de sevelamer , el API carbonato de sevelamer y Ceolus® directamente a Diosna (un equipo de humectación/granulador de alto cizallamiento). La mezcla se mezcló durante 3 minutos utilizando el impulsor que giraba a 435 rpm. Después se añadió agua purificada a la mezcla usando una botella de pulverización para lograr el LOD objetivo en un granulador Diosna durante un período de mezclado de 20 minutos. La mezcla se mezcló durante 3 minutos adicionales a una velocidad del impulsor de 435 rpm. La mezcla se transfirió del recipiente de Diosna a una bolsa de plástico con doble revestimiento que después se cerró de forma segura y se almacenó en un recipiente de plástico. La mezcla humedecida se dejó que se equilibrara durante 24 horas.

- 20 Después de 24 horas, se pesaron las cantidades requeridas de material humedecido y lubricante. El material humedecido se cribó utilizando un comolino equipado con un tamiz de 600 micrómetros con el impulsor girando a 2500 rpm. Una porción de la mezcla humedecida se mezcló en la bolsa con el lubricante apropiado, se pasó a través del tamiz de 600 micrómetros y una segunda porción de sevelamer humedecido se pasó a través del tamiz de 600 micrómetros. La mezcla humedecida y el lubricante se mezclaron después en una mezcladora en V durante 115 revoluciones.

- 30 La mezcla de polvo se compactó para dar comprimidos utilizando una prensa giratoria para comprimidos (Jenn-Chiang Machinery Co. Ltd., (JCMCO)) ajustada para cumplir con el peso y la dureza objetivos. La prensa se configuró con 1 estación de herramientas de prensado B que tenía el mismo área superficial que las herramientas comerciales (0,405" x 0,748"). Los comprimidos se compactaron utilizando diferentes parámetros de compresión. Se determinó una compactabilidad promedio (relación de dureza de comprimido con respecto a la fuerza principal de compresión utilizada en la prensa de fabricación de comprimidos) a partir de estas condiciones. Los comprimidos se despolvaron. Este proceso generalmente se realizó en una escala de 0,5 a 1,5 kg.

- El ensayo de disgregación de los comprimidos se realizó en fluido gástrico simulado USP sin enzimas con un pH de 1,2 (HCl 0,1 N). Los detalles del aparato de disgregación y el procedimiento seguido se describen a continuación.

- 40 Aparato de ensayo de disgregación (USP27/NF22):

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

- 45 El conjunto de cesta-bastidor consistía en seis tubos transparentes de extremo abierto. Los tubos se mantuvieron en posición vertical mediante dos placas de plástico con seis orificios equidistantes del centro de la placa y separados a igual distancia entre sí. Unida a la superficie inferior de la placa inferior se encontraba un paño de alambre de acero inoxidable tejido que tenía un tejido cuadrado plano con aberturas de malla de 1,8 a 2,2 mm y un diámetro de alambre de 0,63 ± 0,03 mm. También se dispuso un tamiz de malla 10 en la parte superior de la cesta para evitar que el comprimido se escapase al exterior durante los ensayos de disgregación. Se proporcionó un medio adecuado para suspender el conjunto de cesta-bastidor del dispositivo de subida y bajada utilizando un punto en su eje.

- 55 Procedimiento de ensayo:

- El líquido gástrico simulado USP sin enzimas con un pH de 1,2 (HCl 0,1 N) (900 ml) se dispuso en el vaso de precipitados de 1000 ml y se calentó a 37 °C utilizando el baño de agua del aparato de disgregación. Se analizaron dos comprimidos disponiendo cada uno en tubos separados del conjunto de cesta-bastidor y se dispuso un tamiz de malla 10 en la parte superior para evitar que los comprimidos se salieran. El dispositivo de descenso y elevación se accionó y los comprimidos se observaron durante el tiempo de ruptura (es decir, el tiempo en el que el recubrimiento del comprimido se rompe en primer lugar y el polímero comienza a salirse) y el tiempo de disgregación (es decir, el tiempo en el que el comprimido se disgrega completamente y sale del tubo del conjunto de cesta-bastidor).

- 65 Se evaluaron las formulaciones de sales físicamente mixtas que contienen clorhidrato de sevelamer y el ingrediente farmacéutico activo (API) de carbonato de sevelamer. Los datos sugirieron que la formulación de sal físicamente mixta tenía mejor compactabilidad y tiempo de disgregación en comparación con la formulación que contenía API de

carbonato de sevelamer solamente (véase la tabla 1). El tiempo de disgregación de los comprimidos fabricados utilizando el enfoque de sal físicamente mixta fue significativamente más rápido en comparación con la formulación que solo contiene API carbonato de sevelamer.

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

Enfoque	% de LOD	% de Ceolus	% de DSC	Lubricante utilizado	% de lubricante	Número de lote de clorhidrato de Sevelamer	Número de lote de carbonato de Sevelamer	Relación en peso de HCL de sev.:CO3 de sev.	Dureza (N)	Tiempo de disgregación (minutos) de comprimidos de núcleo almacenados a 60 °C. Realizado en pH 1,2 con disco y tamiz			
										Promedio de t = 0	Promedio de 1 semana	Promedio de 2 semanas	Promedio de 3 semanas
Carbonato de sevelamer solamente	10,5	14	0,25	Dibehenato de glicerilo	1,2	N/A	2416344	N/A	431	3,2	32,4	34,8	36,8
Física-mente mixto	8	0	0,375	Ácido esteárico	0,4	2448260	2416344	1 a 3	386	25	27	24	24
									327	ND	ND	ND	ND
Física-mente mixto	8	0	0,375	Ácido esteárico	0,4	2448260	2416344	1 a 6	98	1,7	ND	0,7	1,4
									90	2,3	ND	ND	22

Los resultados anteriores muestran que la formulación de sal físicamente mixta puede proporcionar una compactabilidad deseable y los periodos de disgregación permanecen más estables a lo largo del tiempo en comparación con la formulación que contiene solo carbonato de sevelamer.

**Ejemplo 2**

Efecto de varias proporciones de HCl de sevelamer con respecto a carbonato de sevelamer sobre la compactabilidad, las fuerzas de eyección y los periodos de disgregación.

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

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

Formulación: 8% de LOD, Sin Ceolus, 0,375% de dióxido de silicio coloidal (DSC), 0,4% de ácido esteárico

Relación en peso de HCl de sev.:CO3 de sev.	PC (kN)	FC (kN)	Compactabilidad (N/kN)	Tiempo de disgregación (minutos) de comprimidos de núcleo almacenados a 60 °C. Realizado en pH 1,2 con disco y tamiz			
				Promedio de t = 0	Promedio de 1 semana	Promedio de 2 semanas	Promedio de 3 semanas
1 a 1	15	19	15,9	0,8	1,9	1,3	1,3
1 a 3	15	44	8,7	2,5	2,7	2,4	2,4
1 a 6	15	45	2,2	1,7	ND	0,7	1,4
1 a 9	15	45	2,0	2,3	ND	ND	2,2

ND: No determinado, PC: Fuerza de precompresión; FC: Fuerza de compresión; Ensayos de disgregación, n = 2

Sobre la base de los estudios anteriores, se puede observar que el tiempo de disgregación se mantiene en un intervalo farmacéuticamente aceptable con todas las relaciones de cloruro con respecto a sales de carbonato evaluadas.

**Ejemplo 3**

Comparación de sales físicamente mixtas con sales químicamente mixtas

Todos los experimentos se llevaron a cabo tal como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 1. Como se puede observar en la tabla 3, la sal químicamente mixta también dio como resultado tiempos de disgregación farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las sales químicamente mixtas se prepararon añadiendo clorhidrato de sevelamer a una solución acuosa de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio.

Tabla 3: Comparación de sal físicamente mixta y químicamente mixta

Enfoque	% de LOD	% de Ceolus	Lubricante utilizado	% de lubricante	Número de lote de clorhidrato de sevelamer	Número de lote de carbonato de sevelamer	%Cloruro	Dureza (N)	Tiempo de disgregación (minutos) de comprimidos de núcleo almacenados a 60 °C. Realizado en pH 1,2 con disco y tamiz			
									Promedio de t = 0	Promedio de 1 semana	Promedio de 2 semanas	Promedio de 3 semanas
Físicamente mixto	10,5	5	PRUV	0,5	2448260	2416344	4	488	1,1	24	2,8	3,3
Químicamente mixto	10,5	5	PRUV	0,5	N/A	N/A	5	305	12,1	11,3	11,2	11,5
Físicamente mixto	10,5	5	Estearato de zinc	0,5	2448260	2416344	4	488	1,0	4,4	4,9	5,2
Químicamente mixto	10,5	5	Estearato de zinc	0,5	N/A	N/A	5	116	7,1	6,7	6	6,2

10

**Ejemplo 4**

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

- 15 Todos los experimentos se llevaron a cabo tal como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 1. Como se puede observar en la tabla 4, el tiempo de disgregación aumentó mucho más en el caso del carbonato de sevelamer sin cloruro de sodio.

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

20

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

A partir de los estudios anteriores, se determinó que la adición de cloruro de sodio al carbonato de sevelamer disminuye significativamente el aumento en el tiempo de disgregación.

25 **Ejemplo 5**

Efecto del corte de tamaño de partícula sobre el comportamiento de disgregación y la compactabilidad

- 30 Se compararon diferentes tamaños de partículas para determinar el efecto sobre la compactabilidad y el tiempo de disgregación utilizando una formulación de: 6,5% de LOD ("tal cual" humedad de API), 25% de Ceolus® KG 802, 1,2% de dibehenato de glicerilo, sin dióxido de silicio coloidal (DSC), (API: 20% de carbonato). Todos los

experimentos se llevaron a cabo como en el ejemplo 1. Las condiciones de compresión fueron: fuerza de precompresión: 15 kN, fuerza de compresión: 45 kN y velocidad: 20 rpm. Los resultados se pueden observar en la tabla 5.

5 Tabla 5: Efecto del corte de tamaño de partícula sobre el comportamiento de disgregación y la compactabilidad

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

Los resultados anteriores muestran que las formulaciones con tamaños de partícula aumentados mantienen un tiempo de disgregación más estable a lo largo del tiempo en comparación con formulaciones con tamaños de partículas más pequeños.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un comprimido para su uso en el tratamiento de la hiperfosfatemia, que comprende un núcleo de comprimido, en el que el núcleo de comprimido comprende:
- 5 i) una cantidad terapéuticamente aceptable de carbonato de sevelamer; y
  - 10 ii) cloruro de sodio, en el que el cloruro de sodio está presente en un intervalo de entre el 0,05 y el 1% en peso con respecto a los pesos combinados del carbonato de sevelamer y el cloruro de sodio.
- 10 2. El comprimido según la reivindicación 1, en el que el cloruro de sodio es cloruro de sodio en polvo.
- 15 3. El comprimido según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cloruro está presente en un intervalo de entre 0,1 a 0,3% en peso con respecto a los pesos combinados del carbonato de sevelamer y el cloruro de sodio.
- 15 4. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el núcleo de comprimido comprende además uno o más excipientes.
- 20 5. El comprimido según la reivindicación 4, en el que los, uno o más, excipientes se seleccionan del grupo que consiste en: dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, silicato de magnesio, silicato de calcio, sacarosa, celulosa, estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, talco, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, goma arábiga, goma tragacanto, pectina, gelatina y polietilenglicol.
- 25 6. El comprimido según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que los, uno o más, excipientes incluyen:
- 30 a) hipromelosa;
  - 30 b) monoglicérido diacetilado;
  - 30 c) dióxido de silicio coloidal;
  - 35 d) ácido esteárico;
  - 35 e) estearato de zinc y/o
  - 35 f) celulosa microcristalina.
- 40 7. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando el comprimido recubierto con una composición de recubrimiento.
- 45 8. El comprimido según la reivindicación 7, en el que la composición de recubrimiento:
- 45 a) comprende hidroxipropilmetilcelulosa y/o
  - 45 b) comprende además un agente plastificante.
- 50 9. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el comprimido un comprimido oval prensado recubierto con película.
- 50 10. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el comprimido 800 mg de carbonato de sevelamer sobre una base anhidra.
- 55 11. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el comprimido 400 mg de carbonato de sevelamer sobre una base anhidra.