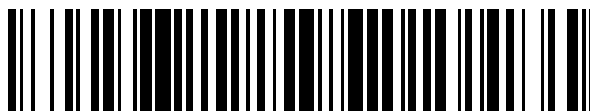


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 869**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2009 PCT/EP2009/007586**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO11047700**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2009 E 09741235 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2490675**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de sevelámero**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2019

73 Titular/es:
**SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
Nijmegen , NL**

72 Inventor/es:
OSINGA, NIELS, JAAP

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 720 869 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).

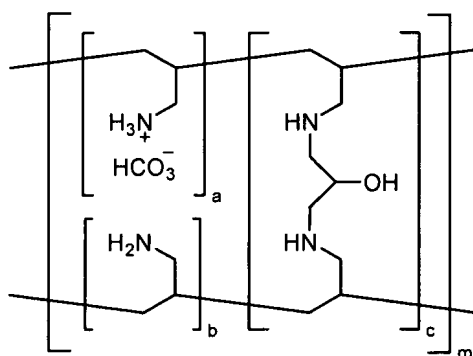
DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de sevelámero

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración oral comprendiendo carbonato de sevelámero, en las que la composición está libre de celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa (poco sustituida) u otros agentes de unión.

Antecedentes de la invención

- 10 El sevelámero es un polímero de unión a fosfato no absorbido que se utiliza en el tratamiento para el control del fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Su estructura química es la siguiente:



- 15
- a, b = número de grupos de aminas primarias (a + b = 9)
c = número de grupos de reticulación (c = 1)
m = número grande para indicar una red polimérica extendida

- 20 El compuesto contiene múltiples aminas que se protonan parcialmente en el intestino e interactúan con los iones fosfato a través de enlaces iónicos y puentes de hidrógeno. Al unir el fosfato en el tracto gastrointestinal facilitando la excreción de fósforo en las heces, el sevelámero reduce la concentración de fósforo en plasma. El uso de sevelámero y sus composiciones farmacéuticas, y los procesos para su preparación se describen en los documentos EP 0716606, EP 0831857, EP 1133989 y EP 1676581.

- 25 El sevelámero puede formar sales de adición de ácido. En los medicamentos existentes, el sevelámero se comercializa, por ejemplo, como carbonato de sevelámero (Renvela®). Renvela® contiene celulosa microcristalina, cloruro de sodio y estearato de zinc como ingredientes inactivos. Los comprimidos están recubiertos con hipromelosa y monoglicéridos diacetilados.

- 30 De acuerdo con la información del producto aprobado, es necesario tomar el carbonato de sevelámero con las comidas. Por lo tanto, la rápida desintegración de un comprimido que contiene carbonato de sevelámero es condicional para la eficacia de unión del fosfato, ya que pone en contacto el sevelámero con los alimentos y permite la unión del fosfato antes de que sea absorbido por el tejido intestinal. Además, la dosis terapéutica es muy alta; los comprimidos comercializados de carbonato de sevelámero comprenden 800 mg de principio activo por comprimido y la dosis diaria puede ser de hasta 14 g por día.

- 35 El carbonato de sevelámero es un compuesto de naturaleza higroscópica, en el que la adsorción de agua se asocia a cambios graves en el volumen. Los núcleos de los comprimidos de carbonato de sevelámero se hinchan si se produce la absorción de humedad. Esto puede dar lugar a la ruptura del recubrimiento alrededor del núcleo, si el recubrimiento no posee flexibilidad. La flexibilidad del recubrimiento es particularmente importante para la estabilidad 'en uso', ya que los pacientes no siempre almacenan los comprimidos de acuerdo con las recomendaciones de la etiqueta.

- 45 Los comprimidos comprendiendo sevelámero, particularmente clorhidrato de sevelámero y carbonato de sevelámero son conocidos en la técnica.

- 50 Los documentos WO 98/44933 y WO 00/22008 ambos describen comprimidos que contienen sevelámero, que tienen un tamaño de partícula promedio de 400 micrómetros o menos y el 90 % de las partículas tienen menos de 500 micrómetros, junto con celulosa cristalina (aglutinante/diluyente) y/o hidroxipropilcelulosa (aglutinante) poco sustituida. Los ejemplos describen composiciones de sevelámero de 200 mg comprendiendo de un 32,5 % a un 50,0 % de celulosa microcristalina.

Las aplicaciones también describen que se desean celulosa cristalina e hidroxipropil celulosa poco sustituida para

obtener un tiempo de desintegración del comprimido de menos de 15 minutos, que no se obtiene mediante el uso de aditivos distintos a la hidroxipropil celulosa poco sustituida o la celulosa cristalina. Los inventores describen en el Ejemplo 1 (Tabla 1) el uso de lactosa y manitol; sin embargo, no se alcanzó una dureza suficiente (al menos 6 KP).

5 Las aplicaciones además describen un comprimido recubierto con película en el que el recubrimiento con película puede estar hecho de bases de película solubles en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros acrílicos.

10 El documento WO 01/28527 describe un comprimido comprendiendo un núcleo y un recubrimiento en el que al menos el 95 % en peso del núcleo comprende sevelámero. Además, la solicitud describe recubrimientos a base de agua para comprimidos de sevelámero. Los ejemplos describen el uso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) solamente.

15 El documento WO 2006/050315 describe la lactosa, entre otros, como vehículo farmacéutico adecuado para las formulaciones de sevelámero, pero no proporciona más información sobre la aplicabilidad.

20 El documento WO 2008/062437 describe el uso de manitol como diluyente preferido en el rango del 5 % al 21 % en combinación con un aglutinante añadido por un proceso de granulación húmeda. El Ejemplo 7 describe el uso de manitol al 10,8 % en combinación con etilcelulosa (aglutinante). La aplicación describe que las composiciones de comprimidos que usan lactosa como diluyente muestran decoloración dado que los comprimidos adquieren un color marrón amarillento debido a la reacción de Maillard.

25 Además, la solicitud menciona varios polímeros para el recubrimiento de películas. El recubrimiento se puede utilizar en el intervalo del 3,0 % al 8,0 % en peso de la composición total. Los ejemplos describen el uso de un proceso acuoso de recubrimiento de película hasta que se consigue un aumento de peso en el rango del 4,0 % al 6,0 % (no se menciona ningún polímero de recubrimiento de película específico).

30 El documento WO 2009/034540 describe composiciones comprendiendo sevelámero en una cantidad inferior al 80 % en peso de composición. Además, la solicitud describe composiciones comprendiendo hidroxipropilcelulosa (HPC; aglutinante), libres de celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

35 Los ejemplos describen 400 mg de HCl de sevelámero comprendiendo del 37,1 % al 38,0 % de diluyente, lactosa (Ejemplos 1 y 2), manitol (Ejemplo 10) y almidón (Ejemplo 11). Los ejemplos también describen composiciones de sevelámero de 800 mg comprendiendo del 22 % al 23,5 % de lactosa en combinación con aglutinante (Ejemplos 3, 4, 5, 6, 13 y 14). También se describen composiciones comprendiendo del 15,5 % al 16,5 % de manitol en combinación con aglutinante (Ejemplos 7, 8 y 9).

40 La aplicación menciona además el uso de polímeros formadores de película que incluyen Eudragit® u Opadry®, pero no proporciona más información sobre la aplicabilidad de dicho recubrimiento.

45 En todas las formulaciones de carbonato de sevelámero de 800 mg conocidas, se usan aglutinantes, opcionalmente en combinación con un diluyente, para desarrollar una composición de sevelámero adecuada con un tiempo de desintegración aceptable. A pesar de que el documento WO 2009/034540 describe el uso de un diluyente solo, la cantidad de diluyente usado en los ejemplos excede, no obstante, las propiedades aceptables para un comprimido de sevelámero de 800 mg.

50 Debido a la alta dosis de carbonato de sevelámero (800 mg por comprimido), existe la necesidad de desarrollar una composición alternativa de carbonato de sevelámero con bajas cantidades de excipientes y un tiempo de desintegración aceptable, que sea fácil de producir mediante técnicas de fabricación por compresión directa.

55 Además, existe la necesidad de desarrollar una composición alternativa de carbonato de sevelámero con un tiempo de desintegración aceptable utilizando un recubrimiento de película flexible adecuado, en el que el recubrimiento pueda permitir la absorción de humedad durante el tiempo de almacenamiento y no aumente sustancialmente el tiempo de desintegración de los comprimidos comprendiendo carbonato de sevelámero.

Sumario de la invención

60 La presente invención proporciona un comprimido farmacéutico de liberación inmediata con un núcleo comprendiendo el 70-85 por ciento en peso de carbonato de sevelámero, calculado como un compuesto anhidro, el 10-25 por ciento en peso de monohidrato de lactosa y, opcionalmente, una capa de película soluble en agua rodeando el núcleo.

Ventajosamente, el comprimido comprende 800 mg de carbonato de sevelámero.

65 Ventajosamente, la masa total del comprimido, incluido el recubrimiento opcional, no supera los 1150 mg.

Ventajosamente, el recubrimiento de película comprende copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.

Ventajosamente, la cantidad de recubrimiento de película es del 2 al 5 % del peso del núcleo del comprimido.

- 5 Ventajosamente, el comprimido no comprende una fuente de anión monovalente añadida y/o un disgregante y/o un tensioactivo.

10 Ventajosamente, el comprimido tiene una dureza de aproximadamente 150 N y mayor y/o tiene una desintegración de menos de 10 minutos utilizando un aparato convencional de desintegración del comprimido (Pharmatest) de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.1) en agua purificada sin utilizar el disco.

15 En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar comprimidos de liberación inmediata comprendiendo carbonato de sevelámero, comprendiendo dicho proceso la formación de comprimidos, mediante compresión directa, de una mezcla seca del 70-85 por ciento en peso de carbonato de sevelámero, calculada como un compuesto anhidro, el 10-25 por ciento en peso de monohidrato de lactosa y, opcionalmente, otros excipientes.

20 Opcionalmente, a la etapa de formación de comprimidos le sigue una etapa de recubrimiento de los comprimidos formados por un recubrimiento de película soluble en agua; ventajosamente, el recubrimiento comprende copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.

En otros aspectos, la invención se refiere al uso de comprimidos según la invención como medicamentos para el control y/o ajuste del nivel de fósforo sérico, y al uso de copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol para preparar comprimidos recubiertos comprendiendo sevelámero, particularmente carbonato de sevelámero.

25 Descripción detallada de la invención

30 El objetivo de la invención es proporcionar comprimidos recubiertos con película directamente compresibles comprendiendo carbonato de sevelámero con un tiempo de desintegración corto, alta carga de fármaco y suficiente dureza. Además, otro objetivo de la invención era proporcionar un material de recubrimiento de película adecuado que protegiera el núcleo del comprimido higroscópico comprendiendo carbonato de sevelámero pero sin afectar a la liberación total del fármaco.

35 Debido a la naturaleza higroscópica del carbonato de sevelámero asociado a una ganancia de volumen importante durante la captación de agua, los procedimientos de preparación de comprimidos útiles se limitan a la compresión directa, la granulación seca y la granulación húmeda no acuosa. La granulación húmeda no acuosa (una granulación que utiliza disolventes orgánicos, por ejemplo, alcoholes) es laboriosa, no es aplicable en muchas plantas farmacéuticas, es más costosa y no es respetuosa con el medio ambiente. Por lo tanto, el objetivo de la investigación era proporcionar una composición del núcleo del comprimido que fuera comprimible mediante un proceso seco, preferiblemente por compresión directa y más preferiblemente por compresión directa sin ninguna etapa de humectación.

40 Debido a la dosis terapéutica de carbonato de sevelámero, que requiere que los comprimidos finales contengan 800 mg del activo, el comprimido resultante generalmente es muy grande. Se acepta comúnmente que los comprimidos con un peso total de 1000-1100 mg aún se pueden tragar, excepto, naturalmente, para pacientes discapacitados. Por lo tanto, el objetivo de la investigación era proporcionar una composición con al menos el 70 %, preferiblemente entre el 70 y el 85 % en peso de carbonato de sevelámero (calculado como compuesto anhidro) en el núcleo, es decir, una composición que tenga, en total, solo el 15-30 % de otros excipientes. Los "otros excipientes" también incluyen agua, que está presente en la composición y se origina a partir tanto de la sustancia activa (la sustancia activa puede contener inherentemente hasta el 8 % de agua) como de los excipientes y el ambiente; incluso cuando se usa un proceso de preparación de comprimidos en seco, parte del agua puede ser adsorbida en la composición. En promedio, el contenido total de agua en la composición generalmente es de alrededor el 3 %.

45 El papel de los excipientes en el comprimido de liberación inmediata comprendiendo el 70-85 % de carbonato de sevelámero generalmente es unir la composición en el proceso de formación de comprimidos en un comprimido suficientemente duro y estable y, por otro lado, permitir una desintegración suficientemente rápida de la matriz del comprimido en el entorno del estómago. Se comprobó que es imposible obtener un comprimido con suficiente dureza y desintegración solo mediante la formación de comprimidos en carbonato de sevelámero sin ningún excipiente de unión.

50 En el aspecto clave, se probaron varios diluyentes solubles en agua y excipientes disgregantes adecuados para el proceso de compresión por compresión directa con respecto al tiempo de desintegración final con el objetivo de proporcionar un comprimido duro estable que comprenda del 70 al 85 % de carbonato de sevelámero, comprendiendo preferiblemente 800 mg del compuesto activo, calculado como una sustancia anhidra, dentro de un comprimido que tiene una masa total de aproximadamente 1100 mg, por lo que el comprimido producido puede exhibir el tiempo de desintegración de menos de 10 minutos, cuando se mide de acuerdo con la Prueba convencional de desintegración (Art. 2.9.1) de la Ph. Eur. en agua purificada sin usar el disco. Los arreglos

experimentales y los resultados de las pruebas correspondientes se proporcionan en el Ejemplo Experimental A a continuación.

5 a) Con respecto a los excipientes analizados, se encontró que el monohidrato de lactosa, el manitol y las mezclas de celulosa microcristalina con celulosa silicificada proporcionan los comprimidos que tienen los tiempos de desintegración más cortos. Solo con estos tres excipientes, se obtuvieron los tiempos de desintegración del comprimido requeridos de <10 minutos. El uso de muchos otros excipientes, como la lactosa anhidra, povidona, copovidona, HPC con baja viscosidad, azúcar comprimible, isomaltosa y almidón dieron lugar a tiempos de desintegración sustancialmente más largos (>10 minutos). No se encontró ninguna explicación para este sorprendente resultado. Se esperaba que el uso de cualquier excipiente bien soluble y/o excipiente de hinchamiento condujera a un corto tiempo de desintegración del comprimido. Sin embargo, en el caso de la formulación de carbonato de sevelámero de alta carga, muchos excipientes conocidos por su alta solubilidad y/o capacidad de hinchamiento no condujeron a un tiempo de desintegración corto del comprimido, excepto para las mezclas de monohidrato de lactosa, manitol y celulosa/celulosa silicificada. Se podría haber esperado una relación entre la fuerza de unión de los excipientes y el tiempo de desintegración, pero tampoco se encontró esta relación.

20 Entre estos excipientes adecuados, el monohidrato de lactosa tiene las mejores propiedades de desintegración en las composiciones de comprimidos de carbonato de sevelámero. Proporciona a los comprimidos de carbonato de sevelámero una dureza suficiente y una superficie lisa, es decir, muy adecuadas para el posterior recubrimiento de película. Además, el manitol, al igual que muchos otros polioles, no es un excipiente adecuado para comprimidos que deben usarse en pacientes con enfermedades renales en altas dosis. Los efectos laxantes del manitol son más pronunciados en los pacientes con enfermedad renal debido a la limitada ingesta de agua asociada a la diálisis, y el manitol absorbido ejerce un efecto diurético descontrolado sobre los riñones. En consecuencia, el monohidrato de lactosa, en una cantidad del 10-25 % y lo más preferiblemente del 20-25 % de la composición del comprimido, es el excipiente más adecuado para preparar un comprimido de liberación inmediata de alta carga comprendiendo carbonato de sevelámero. Tanto el secado por pulverización como el monohidrato de lactosa granulada son adecuados en los comprimidos inventados.

30 Contrariamente a ciertos prejuicios, la presencia de monohidrato de lactosa en la composición no afecta la estabilidad de la capacidad de unión del fosfato. El sevelámero es la molécula que comprende una gran cantidad de grupos amino primarios. La lactosa es un componente que generalmente se conoce por su reactividad con grupos amino primarios por una reacción de condensación tipo Maillard. Los manuales indican que la lactosa y las aminos primarios generalmente son incompatibles. La reacción de la lactosa con los grupos amino primarios del sevelámero reduciría la capacidad de unión al fosfato, ya que los grupos amino primarios intactos son esenciales para la funcionalidad de unión al fosfato del sevelámero. Sin embargo, sorprendentemente, la capacidad de unión al fosfato de los comprimidos probados se mantuvo estable como se muestra en el Ejemplo B. Además, no se observó la coloración hacia el color marrón o amarillo pardo debido a una reacción de tipo Maillard.

40 La composición de comprimidos anterior de carbonato de sevelámero con monohidrato de lactosa también muestra una buena estabilidad del tiempo de desintegración. Aunque el documento WO 2006/050315 indica que el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbonato de sevelámero aumenta con el tiempo de almacenamiento si no se añade una fuente de anión monovalente en los comprimidos, y el producto Renvela comercializado contiene el cloruro de sodio añadido según la etiqueta, sin embargo, la composición de la presente invención no comprende ninguna fuente de anión monovalente añadida y la composición sigue presentando un tiempo de desintegración estable.

50 b) Se investigó el uso de disgregantes (crospovidona, glicolato de almidón sódico) con el objetivo de acortar el tiempo de desintegración de los comprimidos de carbonato de sevelámero de alta carga. Se encontró con sorpresa que los disgregantes no acortaron sustancialmente el tiempo de desintegración. Algunas veces, las formulaciones con disgregantes en realidad mostraron un tiempo de desintegración ligeramente más corto que las formulaciones comparables sin disgregantes, pero, por otro lado, la dureza de los comprimidos producidos de este modo disminuyó a niveles no deseados debido a las propiedades de inhibición de la compactación de los disgregantes.

55 En el caso del almidón, una carga conocida por las propiedades de hinchamiento y desintegración de los comprimidos, se encontró que el tiempo de desintegración en realidad aumentó.

60 Por lo tanto, la composición de la presente invención preferiblemente no comprende ningún excipiente que pueda servir como disgregante.

65 c) El uso de un tensioactivo (laurilsulfato de sodio), que a veces puede mejorar el tiempo de desintegración, tampoco condujo a un tiempo de desintegración más corto. Por lo tanto, no se usa tensioactivo en la composición de la invención.

d) Por último, se puede añadir un excipiente que puede servir como lubricante a una composición. El lubricante mejora las propiedades de formación de comprimidos de la composición y limita la adhesión de la composición a

la prensa de comprimidos. Un lubricante adecuado es, por ejemplo, estearato de zinc, estearato de magnesio o ácido esteárico. La cantidad adecuada de lubricante es del 0,5 al 1,0 % en peso.

5 La presente invención también proporciona un proceso para fabricar comprimidos de liberación inmediata comprendiendo carbonato de sevelámero, dicho proceso comprendiendo la formación de comprimidos, mediante compresión directa, de una mezcla seca del 70-85 por ciento en peso de carbonato de sevelámero, calculada como un compuesto anhidro, del 10-25 en porcentaje en peso de monohidrato de lactosa y, opcionalmente, otros excipientes. El proceso de compresión por compresión directa comprende la homogeneización de los componentes secos en un homogeneizador adecuado y la preparación de la mezcla homogénea en una prensa de comprimidos
10 bajo una presión de compresión adecuada. La presión del comprimido puede ajustarse para obtener preferiblemente un comprimido con una dureza de aproximadamente 150 N y superior.

En particular, el proceso no comprende ninguna etapa de humectación, independientemente del hecho de que a veces se recomienda en la bibliografía la humectación de sevelámero. En su mayor parte, se ha descrito la
15 humectación pasiva por la absorción de la humedad atmosférica para mejorar la compactabilidad. Este método es difícil de controlar y difícilmente aplicable para la fabricación comercial con grandes cantidades. También se ha descrito la humectación del sevelámero mediante la adición de agua a un mezclador de alto cizallamiento. Este proceso requiere un tiempo de almacenamiento considerable para el equilibrio del agua después de la pulverización y una etapa de molienda adicional para deshacer los grumos. También se descubrió experimentalmente que el
20 carbonato de sevelámero tiende a formar grumos elásticos al entrar en contacto con agua que solo podían molerse con un equipo de molienda convencional al endurecer los grumos después de un tiempo de almacenamiento considerable. Por lo tanto, se prefiere un proceso de compresión directa que no requiera una etapa de humectación.

Los comprimidos de carbonato de sevelámero de la presente invención preferiblemente están recubiertos con una
25 película para mejorar las propiedades de manejo y, particularmente, para minimizar la absorción de agua en el comprimido durante el almacenamiento. Inherentemente, los núcleos de los comprimidos de carbonato de sevelámero se hinchan si se produce la absorción de humedad. Por lo tanto, se desea un recubrimiento protector flexible para los comprimidos de carbonato de sevelámero de alta carga. La flexibilidad del recubrimiento es particularmente importante para la estabilidad 'en uso', ya que los pacientes no siempre almacenan los comprimidos
30 de acuerdo con las recomendaciones de la etiqueta.

En la segunda condición, la capa de película no debe aumentar el tiempo total de desintegración en agua purificada. Por lo tanto, el material de recubrimiento de película debe ser bien soluble en agua.

35 Se evaluaron experimentalmente tres recubrimientos flexibles solubles comparables para su uso con núcleos de comprimidos de carbonato de sevelámero. Sorprendentemente, se encontró que el uso de copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol da como resultado el tiempo de desintegración más bajo de la composición global. No se ha encontrado ninguna explicación para esta observación.

40 El recubrimiento comprendiendo copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol está disponible en el mercado con el nombre comercial Kollicoat IR por BASF. Aparte del copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, el material de recubrimiento también puede comprender otros excipientes que mejoran el aspecto y la capacidad de procesamiento, tales como colorantes (por ejemplo, dióxido de titanio), agentes antiadherentes (por ejemplo, talco, caolín) y deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio).
45

La ventaja de los recubrimientos de tipo Kollicoat sobre los recubrimientos usados más habitualmente a base de alcohol polivinílico (PVA) e hipromelosa (HPMC) se demostró comparando las ganancias del tiempo de desintegración (medido de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.1. en agua purificada sin utilizar el disco) después de recubrir el núcleo del comprimido preparado de acuerdo con la invención con el 3 % de los recubrimientos respectivos (ver
50 Ejemplo C). Si bien el recubrimiento tipo PVA y HPMC aumenta el tiempo de desintegración en aproximadamente 5-10 minutos, la misma cantidad del recubrimiento Kollicoat aumenta el tiempo de desintegración en solo aproximadamente 2 minutos.

Por consiguiente, los comprimidos adecuados de alta carga recubiertos con película comprendiendo carbonato de sevelámero y monohidrato de lactosa comprenden ventajosamente el 2-10 %, preferiblemente aproximadamente el 2,5-5 % y lo más preferiblemente aproximadamente el 3 % del recubrimiento comprendiendo copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.
55

Los núcleos del comprimido se pueden recubrir mediante un proceso de recubrimiento convencional rociando una suspensión acuosa del material de recubrimiento a la temperatura establecida en un equipo de recubrimiento, por ejemplo, en un revestidor de tambor convencional, hasta que se obtenga el aumento de peso deseado. Kollicoat IR se puede utilizar para recubrir en un rango de temperatura más amplio (15-50 °C) que los recubrimientos de HPMC y PVA, particularmente a temperaturas más bajas. El recubrimiento a bajas temperaturas ahorra energía y mejora la uniformidad del recubrimiento. Kollicoat IR tiene una viscosidad relativamente baja y, por lo tanto, se puede usar
60 para recubrir fluidos con alto contenido de sólidos (15-25 % de concentración de polímero y 20-35 % de sólidos totales con pigmentos). El alto contenido de sólidos reduce el tiempo de procesamiento en la fabricación de
65

comprimidos recubiertos con película. Por consiguiente, se puede concluir que el uso de copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, por ejemplo, Kollicoat IR, para fabricar comprimidos recubiertos comprendiendo sevelámero, particularmente carbonato de sevelámero, cuyo uso es uno de los aspectos de la presente invención, es ventajoso no solo desde el punto de vista de las propiedades de recubrimiento sino también desde los aspectos tecnológicos.

Los comprimidos de la presente invención son útiles como un medicamento para el control y/o ajuste del nivel de fósforo sérico, particularmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La capacidad de unión a fosfato es comparable con la del ingrediente activo puro y con el producto farmacéutico de carbonato de sevelámero actualmente comercializado (Renvela).

Los resultados de los experimentos que muestran la superioridad de las composiciones y comprimidos de la presente invención se resumen en los siguientes ejemplos.

15 Ejemplos

Ejemplo A (no de acuerdo con la invención): Comparación de formulaciones de núcleo de comprimido

Las formulaciones del núcleo de los comprimidos se compararon con respecto al tiempo de desintegración. Para permitir una comparación científica sólida de las diversas formulaciones, las mezclas se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento y la compactación se realizó con el mismo equipo, configuración del equipo, herramientas y fuerza de compresión.

Los comprimidos se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se mezclaron sevelámero y dióxido de silicio coloidal (mezclador de Turbula, 5 min) y se seleccionaron. Los excipientes restantes, excepto el lubricante, se añadieron y se mezclaron (15 minutos). Se añadió lubricante para la mezcla final (5 min). La mezcla se comprimió con una fuerza de compresión de 30 kN usando una prensa excéntrica (Korsch EK-0) equipada con herramientas de forma oblonga de 10 x 19 mm.

El tiempo de desintegración de los comprimidos se determinó utilizando un aparato convencional de desintegración del comprimido (Pharmatest) de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.1) en agua purificada sin usar el disco.

Tabla A. Formulaciones basadas en MCC, almidón y disgregantes (cantidades en miligramos por comprimido)

	A	B	D	F	F	G	K
Carbonato de sevelámero	800	800	800	800	800	800	800
Celulosa microcristalina (Avicel PH105)		105	105		105	105	
MCC silicificada (Prosolv HD90)		134,5	103,0	239,5	103	61	
Almidón (Starch 1500)							239,5
Crospovidona (Polyplasdone XL)			31,5				
Glicolato de almidón sódico (Primojel)					31,5	73,5	
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	4	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25
Estearato de zinc	4	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25
<i>Peso total (mg):</i>	<i>808</i>	<i>1050</i>	<i>1050</i>	<i>1050</i>	<i>1050</i>	<i>1050</i>	<i>1050</i>
Dureza (N)	145	296	285	291	292	266	196
Tiempo de desintegración (min)	<24	<10	<9	<12	<10	<13	>30

Tabla B. Formulaciones basadas en varios aglutinantes solubles (1) (cantidades en miligramos por comprimido)

	M	Q	R	T	V	W
Carbonato de sevelámero	800	836*	836*	836*	836*	836*
Co-povidona (Kollidon VA64)	239,5			30		
Manitol (Pearlitol 200SD)		151,5	151,5	151,5	250,25	250,25
Povidona (Kollidon K30)			30			
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,25	5	5	5	5,5	5,5
Estearato de magnesio						8,25
Estearato de zinc	5,25	7,5	7,5	7,5	8,25	
<i>Peso total (mg):</i>	<i>1050</i>	<i>1000</i>	<i>1030</i>	<i>1030</i>	<i>1100</i>	<i>1100</i>
Dureza (N)	244	143	128	177	188	180
Tiempo de desintegración (min)	>30	<9	>30	<25	<8	<7

* 800 mg de sevelámero anhidro después de la corrección del contenido de agua del 4,5 %

Tabla C. Formulaciones basadas en varios aglutinantes solubles (2) (cantidades en miligramos por comprimido)

	X	CC	BB	Z	AA
Carbonato de sevelámero	836*	836*	836*	836*	836*
Sacarosa compresible (Compressuc MS)	250,25	250,25			
Isomalta (GalenIQ 721)			250,25		
Isomalta (GalenIQ 720)				250,25	250,25
Crospovidona (Kollidon CL)		33			33
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Estearato de magnesio	8,25	8,25	8,25	8,25	8,25
<i>Peso total (mg):</i>	<i>1100</i>	<i>1133</i>	<i>1100</i>	<i>1100</i>	<i>1133</i>
Dureza (N)	190	134	153	191	169
Tiempo de desintegración (min)	<20	<11	<16	<16	<12

* 800 mg de sevelámero anhidro después de la corrección del contenido de agua del 4,5 %

Tabla D. Formulaciones basadas en lactosa (cantidades en miligramos por comprimido)

	GG	HH	II	KK	BBB	MM	NN
Carbonato de sevelámero	836*	836*	836*	836*	836*	836*	836*
Lactosa anhidra (Supertab 22AN)	250,25						
Monohidrato de lactosa (Supertab 11SD; secado por aspersión)		250,25	250,25				
Monohidrato de lactosa (Supertab 30GR; granulado)				250,25	52,75	217,25	150,25
Crospovidona (Kollidon CL)			33				
Povidona de baja viscosidad (PVP K12)						33	
HPC de baja viscosidad (Klucel EF)							100
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5	5,5	5,5	5,5	4,5	5,5	5,5
Estearato de magnesio	8,25	8,25	8,25	8,25			
Estearato de zinc					6,75	8,25	8,25
<i>Peso total (mg):</i>	<i>1100</i>	<i>1100</i>	<i>1133</i>	<i>1100</i>	<i>900</i>	<i>1100</i>	<i>1100</i>
Dureza (N)	175	182	162	141	166	157	143
Tiempo de desintegración (min)	<16	<8	<6	<4	<11	<14	<19

* 800 mg de sevelámero anhidro después de la corrección del contenido de agua del 4,5 %

5

Tabla E. Formulación con tensioactivo (cantidades en miligramos por comprimido)

	RR	KK
Carbonato de sevelámero	836*	836*
Monohidrato de lactosa (Supertab 30GR)	239,25	250,25
Lauril sulfato de sodio (Texapon K12)	11	
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5	5,5
Estearato de zinc	8,25	8,25
<i>Peso total (mg):</i>	<i>1100</i>	<i>1100</i>
Dureza (N)	141	141
Tiempo de desintegración (min)	<6	<4

* 800 mg de sevelámero anhidro después de la corrección del contenido de agua del 4,5 %

Ejemplo B (no de acuerdo con la invención): Estabilidad de la capacidad de unión a fosfato y tiempo de desintegración de la formulación de lactosa

- 10 Se encontró que la capacidad de unión a fosfato y el tiempo de desintegración de los comprimidos de sevelámero con lactosa como aglutinante eran estables. Los estudios de estabilidad se realizaron en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) y condiciones de estrés (55 °C/90 %).

Comprimidos de los estudios de estabilidad (cantidades en miligramos por comprimido).

	AAA
Carbonato de sevelámero	836*
Monohidrato de lactosa (Supertab 11SD)	239,25
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5
Estearato de zinc	8,25
<i>Peso total (mg):</i>	<i>1100</i>

* 800 mg de sevelámero anhidro después de la corrección del contenido de agua del 4,5 %

Los comprimidos se envasaron en contenedores regulares de HPDE. La unión del fosfato se mantuvo sin cambios y el tiempo de desintegración disminuyó ligeramente.

Estabilidad del tiempo de desintegración (minutos).

Condiciones de almacenamiento	t = 0	t = 1 mes
40 °C/75 %	<11 min	<8 min
55 °C/90 %	<11 min	<7 min

5

Estabilidad de la capacidad de unión a fosfato (mmol de PO₄/g SVL)

Condiciones de almacenamiento	t = 0	t = 1 mes
40 °C/75 %	5,7	5,8
55 °C/90 %	5,7	5,8

Ejemplo C (no de acuerdo con la invención): Recubrimiento de comprimidos a base de lactosa con recubrimiento a base de PVA, con recubrimiento a base de Kollicoat IR y con recubrimiento a base de HPMC

10

Los comprimidos se prepararon en un equipo adecuado para la fabricación industrial de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se mezclaron carbonato de sevelámero y dióxido de silicio coloidal (mezclador de caída libre de Bohle, 5 min) y se tamizaron. Los excipientes restantes, excepto el lubricante, se añadieron y se mezclaron (15 minutos). Se añadió lubricante para la mezcla final (5 min). La mezcla se comprimió con una prensa rotativa (Korsch PH106) equipada con herramientas de forma oblonga de 11 x 18,5 mm.

15

Los núcleos de los comprimidos se recubrieron con una ganancia de peso del 3 % en un revestidor de tambor convencional (Bohle BLC5) a una temperatura del producto de ± 45 °C para el recubrimiento a base de PVA, a ± 30 °C y ± 42 °C para el recubrimiento a base de Kollicoat IR y a ± 42 °C para el recubrimiento a base de HPMC.

20

El tiempo de desintegración de los comprimidos se determinó utilizando un aparato convencional de desintegración del comprimido de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.1) en agua purificada sin usar el disco.

25

Formulaciones de comprimidos de ensayos de recubrimiento comparativos (cantidades en miligramos por comprimido)

Recubrimiento a base de PVA	BBB1	Recubrimiento a base de Kollicoat IR	DDD	Recubrimiento a base de HPMC	FFF
Carbonato de sevelámero	836*	Carbonato de sevelámero	836*	Carbonato de sevelámero	836*
Monohidrato de lactosa (Supertab 30GR)	250,25	Monohidrato de lactosa (Supertab 30GR)	250,25	Monohidrato de lactosa (Supertab 30GR)	250,25
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5
Estearato de zinc	8,25	Estearato de zinc	8,25	Estearato de zinc	8,25
<i>Peso del núcleo (mg):</i>	<i>1100</i>	<i>Peso del núcleo (mg):</i>	<i>1100</i>	<i>Peso del núcleo (mg):</i>	<i>1100</i>
Opadry PVA 85F18422 ¹	33	Kollicoat IR	19,8	HPMC tipo 2910 de baja viscosidad	12,71
		Dióxido de titanio	8,25	HPMC tipo 2910 de alta viscosidad	12,71
		Talco	4,95	Monoglicéridos diacetilados	7,59
<i>Peso total (mg):</i>	<i>1133</i>	<i>Peso total (mg):</i>	<i>1133</i>	<i>Peso total (mg):</i>	<i>1133</i>

* 800 mg de sevelámero anhidro después de la corrección del contenido de agua del 4,5 %
¹ que contiene: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco

Se observó un aumento sustancial del tiempo de desintegración con el recubrimiento a base de PVA y con el recubrimiento a base de HPMC. Se observó un aumento menor del tiempo de desintegración con el recubrimiento a base de Kollicoat IR:

30

Tiempo de desintegración de los comprimidos a base de lactosa antes y después del recubrimiento.

	Opadry PVA	Kollicoat IR 30 °C	Kollicoat IR 42 °C	HPMC
Antes de recubrir	<15 min	<11 min	<11 min	<13 min
Después de recubrir	<22 min	<13 min	<13 min	<21 min

Ejemplo 1 - Núcleos de comprimido:

Composición (cantidades en miligramos por comprimido):

Carbonato de sevelámero	836*
Monohidrato de lactosa (Supertab 30GR)	250,2 5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5
Estearato de zinc	8,25
<i>Peso del núcleo (mg):</i>	<i>1100</i>
* corresponde a 800 mg de carbonato de sevelámero anhidro después de una corrección del contenido de agua del 4,5 %	

5 Proceso:

Se mezclaron carbonato de sevelámero y dióxido de silicio coloidal (mezclador Turbula, 5 min) y se tamizaron. Se añadió monohidrato de lactosa y se mezcló (15 minutos). Se añadió lubricante para la mezcla final (5 min). La mezcla se comprimió con una fuerza de compresión de 30 kN usando una prensa excéntrica (Korsch EK-0) equipada con herramientas de forma oblonga de 10 x 19 mm.

10

Tiempo de desintegración según la Ph. Eur. 2.9.1. en agua purificada sin utilizar el disco: menos de 10 minutos.

Ejemplo 2 - Comprimidos recubiertos

15 Composición (cantidades en miligramos por comprimido):

Carbonato de sevelámero	836*
Monohidrato de lactosa (Supertab 30GR)	250,2 5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200VV)	5,5
Estearato de zinc	8,25
<i>Peso del núcleo (mg):</i>	<i>1100</i>
Kollicoat IR	19,8
Dióxido de titanio	8,25
Talco	4,95
<i>Peso total (mg):</i>	<i>1133</i>
* corresponde a 800 mg de carbonato de sevelámero anhidro después de una corrección del contenido de agua del 4,5 %	

Proceso:

20 Los núcleos de comprimidos preparados de acuerdo con la formulación del Ejemplo 1 se recubrieron hasta una ganancia de peso del 3 % en un revestidor de tambor convencional (Bohle BLC5) a una temperatura del producto de ± 30 °C mediante el recubrimiento a base de Kollicoat IR.

25 Habiendo descrito la invención, será obvio que la misma puede variar de muchas maneras y todas estas modificaciones están contempladas dentro del alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido farmacéutico de liberación inmediata con un núcleo que comprende el 70-85 por ciento en peso de carbonato de sevelámero, calculado como un compuesto anhidro, el 10-25 por ciento en peso de monohidrato de lactosa y, opcionalmente, una capa de película soluble en agua rodeando el núcleo, en donde la composición está libre de celulosa cristalina y de hidroxipropilcelulosa (poco sustituida) u otros agentes de unión.
2. El comprimido según la reivindicación 1, que comprende 800 mg de carbonato de sevelámero.
- 10 3. El comprimido según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la masa total del comprimido, incluido el recubrimiento opcional, no excede de 1150 mg.
- 15 4. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el comprimido está recubierto y el recubrimiento de película comprende un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.
5. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cantidad de recubrimiento de película es del 2 al 10 % del peso del núcleo del comprimido.
- 20 6. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que no comprende una fuente añadida de anión monovalente y/o un disgregante y/o un tensioactivo.
7. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene una dureza de aproximadamente 150 N y superior.
- 25 8. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una desintegración de menos de 10 minutos usando un aparato convencional de desintegración del comprimido (Pharmatest) según la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.1) en agua purificada sin usar el disco.
- 30 9. Un proceso para preparar comprimidos de liberación inmediata que comprenden carbonato de sevelámero, comprendiendo dicho proceso la formación de comprimidos, mediante compresión directa, de una mezcla seca del 70-85 por ciento en peso de carbonato de sevelámero, calculada como un compuesto anhidro, el 10-25 por ciento en peso de monohidrato de lactosa y, opcionalmente, otros excipientes, en donde la composición está libre de celulosa cristalina y de hidroxipropilcelulosa (poco sustituida) u otros agentes de unión.
- 35 10. El proceso según la reivindicación 9, en el que a la etapa de formación de comprimidos le sigue una etapa de recubrimiento de los comprimidos formados con un recubrimiento de película soluble en agua.
- 40 11. El proceso según las reivindicaciones 9 o 10, en el que el recubrimiento de película soluble en agua comprende un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.
12. Comprimidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o preparados según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso como medicamento para el control y/o el ajuste del nivel de fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica.

45