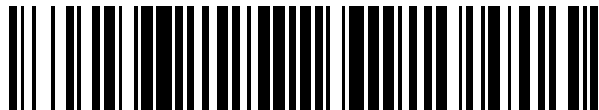


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 578**

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2012 PCT/EP2012/002547**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13185789**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012 E 12732788 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2861236**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un polímero de unión a fosfato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2020

73 Titular/es:
**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str
15351 Pallini Attikis , GR**

72 Inventor/es:
**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS EFTHIMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
DIAKIDOU, AMALIA;
PAPANIKOLAOU, GEORGIA y
MPARMPALEXIS, PANAGIOTIS**

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 748 578 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

Composición farmacéutica que contiene un polímero de unión a fosfato

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral y particularmente a un comprimido de disolución rápida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de polímero de unión a fosfato tal como sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables o derivados de la misma, que presentan hinchazón limitada en la cavidad oral, tiene un sabor y sensación en boca agradables, alta capacidad de unión a fosfato con cinética de unión rápida y requiere una cantidad limitada de ingesta de agua. También se proporciona un método para su preparación.

Antecedentes de la invención

10 Los pacientes sometidos a hemodiálisis sufren hiperfosfatemia. Esto puede causar hiperparatiroidismo secundario y promueve la calcificación vascular. Para evitar estas complicaciones, los niveles de fosfato sérico (Pi) deben controlarse mediante aglutinantes de fosfato. Los aglutinantes de fosfato son un grupo de medicamentos usados para reducir la absorción de fosfatos. Se ha sugerido que el secuestro de fosfatos de la dieta en el estómago antes de que ingresen al intestino delgado y se sometan a absorción sometida sería un atributo beneficioso para un aglutinante de fosfato. Ha habido una evolución progresiva de los aglutinantes de fosfato orales desde el aluminio, a través de sales de calcio y hacia agentes más nuevos, como el sevelamer y el carbonato de lantano, que se dosifican, en promedio, tres veces al día.

20 Los tres elementos clave en el manejo del fosfato sérico elevado en la ERC son: i) restricción de fosfato de la dieta, ii) eliminación de fosfato de la circulación sistémica por diálisis (hemodiálisis) o diálisis peritoneal y iii) el uso de agentes aglutinantes de fosfato para impedir la absorción de fosfato en la dieta del tracto GI (es decir, aglutinantes de fosfato orales). La restricción de fosfato de la dieta no es práctica para muchos pacientes y puede restringirse solo hasta cierto punto sin arriesgar la desnutrición proteica, particularmente en pacientes de edad avanzada. La hemodiálisis convencional de 4 h, tres veces por semana, elimina aproximadamente 1000 mg de fosfato por sesión, pero esto generalmente es insuficiente para mantener los niveles de fosfato dentro de los objetivos recomendados. La diálisis peritoneal elimina un poco más que esto cuando se promedia más de una semana, pero aún es insuficiente. Además, los problemas de costo y aceptación del paciente limitan aún más el uso de estas modalidades. Por lo tanto, alrededor del 90% de los pacientes en diálisis continúan necesitando aglutinantes de fosfato orales en un esfuerzo por controlar sus niveles de fosfato.

30 En general, las características ideales de un aglutinante de fosfato oral incluyen: i) alta afinidad por el fosfato de unión, lo que significa una baja dosis requerida (cantidad de pastillas), ii) unión a fosfato rápida independientemente del pH ambiental, iii) baja solubilidad, iv) poco o nada absorción sistémica, v) no tóxico y sin efectos secundarios, vi) forma de dosificación oral sólida, vii) palatabilidad que fomenta el cumplimiento de la patente y viii) bajo costo.

35 Sevelamer es una amina polimérica que se une al fosfato y se administra oralmente. Es una polialilamina reticulada con epíclorhidrina en la que aproximadamente el cuarenta por ciento de las aminas están protonadas. Sevelamer es hidrofílico y existe como un hidrogel que puede absorber aproximadamente veinte veces su peso en agua, pero es insoluble en la mayoría de los solventes, incluyendo el agua.

40 Las principales formas de sal de Sevelamer son el hidrocloreuro y el carbonato. El hidrocloreuro de Sevelamer fue el primer aglutinante de fosfato sintético sin aluminio y libre de calcio que estuvo comercialmente disponible. Es una resina de intercambio aniónico que consiste en un polímero de poli (clorhidrato de alilamina) no absorbido. Contiene múltiples aminas separadas por un carbono de la cadena principal del polímero. Estas aminas se protonan parcialmente en el intestino e interactúan con el fosfato y otros iones a través de enlaces iónicos e hidrógeno. Una formulación más reciente de sevelamer que consiste en carbonato de sevelamer ha sido aprobada para su uso. Esta forma alternativa de sevelamer parece tener una capacidad equivalente para reducir la concentración de suero de fósforo con la del clorhidrato de sevelamer sin afectar la concentración de bicarbonato en suero.

45 Sevelamer, a diferencia de otros aglutinantes de fosfato, puede corregir la hiperfosfatemia sin promover la calcificación arterial. Un punto significativo a tener en cuenta es que los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal restringen su ingesta de líquidos para controlar la presión arterial y evitar la insuficiencia cardíaca. Además, los aglutinantes de fosfato, debido a su naturaleza y su funcionalidad, se administran en grandes dosis varias veces al día. El tamaño de los comprimidos comercializados es lo suficientemente grande como para prohibir su uso por muchas categorías de pacientes, como personas mayores y niños, que podrían tener dificultades para tragarlas.

55 El método más frecuentemente usado para administrar un principio farmacéutico activo a un paciente son formas de dosificación farmacéuticas orales sólidas. Los medicamentos orales ampliamente usados son comprimidos y cápsulas. Sin embargo, muchos individuos tienen dificultades para tragar. Los pacientes de edad avanzada y los niños generalmente no quieren o no pueden tragar comprimidos y cápsulas. Esto conduce a un cumplimiento deficiente y un tratamiento ineficaz del paciente. Además, tales formas de dosificación son inconvenientes para las personas que no tienen acceso al agua o a un líquido.

Para superar dichos inconvenientes y mejorar el cumplimiento, se han introducido pastillas, formas de dosificación masticables, oralmente dispersables y sublinguales. Algunos de los desafíos en el desarrollo de tales formas de dosificación incluyen enmascaramiento del sabor, sensación en la boca, sin granos y problemas de fabricación. Además, el embalaje puede ser un aspecto crítico ya que deben mantener un bajo contenido de humedad durante el almacenamiento. Otro problema típico es su baja dureza y, como resultado, su friabilidad inadecuada que causa inconvenientes durante el proceso de fabricación y embalaje. Además, un problema importante es la hidroscolopividad de muchos de esos productos debido principalmente a la hidroscolopividad de los principios activos usados.

Sin embargo, hasta ahora, no se ha propuesto una composición de disolución rápida en las formas de comprimidos mencionados anteriormente que comprende sevelamer o sales o derivados de los mismos como principio farmacéutico activo, probablemente debido a su alta hidroscolopividad, sabor amargo e hinchazón en la cavidad oral, lo que causa dificultades en la fabricación y aumentar la incomodidad para los pacientes que conduce a reducir el cumplimiento.

Se han propuesto diversas composiciones y métodos para preparar comprimidos masticables de diversos principios activos.

El documento US 7029699 B1 proporciona un comprimido masticable que contiene acetaminofén, un carbohidrato comprimible y desintegrable en agua y un aglutinante.

El documento US 7482022 B1 describe un comprimido masticable y sabroso que comprende Cetirizina, un edulcorante, una combinación de un saborizante de uva y vainilla y una ciclodextrina.

El documento US 5629013 B1 reivindica una composición masticable de carbonato de calcio con aspartamo, sacarina y 3-1-mentoxipropano-1,2-diol.

El documento WO 95/05165 A1 describe comprimidos masticables que comprenden gelatina hidrolizada como potenciador de sabor.

Por lo tanto, existe la necesidad de una composición que proporcione una mejor conformidad del paciente y facilidad de administración, que comprenda un aglutinante de fosfato tal como sevelamer o sales o derivados del mismo como principio activo.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de disolución rápida, que contenga un aglutinante de fosfato, sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como el principio farmacéutico activo que es fácil de fabricar y tiene propiedades farmacotécnicas adecuadas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de disolución rápida para administración oral que contenga un aglutinante de fosfato, sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo que tenga una buena sensación en la boca, sin hinchazón en la cavidad oral, sabor agradable y propiedades masticables mejorada.

Según los objetivos mencionados anteriormente de la presente invención, se proporciona una composición de disolución rápida para administración oral que comprende un aglutinante de fosfato, sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y una cantidad eficaz de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que tiene grupos aceptores de enlaces de hidrógeno o pudiendo formar un recubrimiento sobre dicho principio activo para minimizar sus propiedades de hinchazón. El excipiente puede seleccionarse de diluyentes, rellenos, ceras, agentes gelificantes y no gelificantes, aglutinantes, plastificantes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, potenciadores del sabor, agentes emulsionantes. La composición preparada según la presente invención se desintegra rápidamente, no se hincha en la cavidad oral, tiene un sabor agradable con alta capacidad de unión a fosfato y cinética de unión rápida.

Una realización en el presente documento es proporcionar un proceso para la preparación de una composición de disolución rápida de un aglutinante de fosfato y, en particular, de sales o derivados farmacéuticamente aceptables de sevelamer o del mismo, que comprende:

mezclar la cantidad total del principio activo farmacéutico con cantidades apropiadas de al menos un excipiente farmacéutico que tiene grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, hasta que se logra una mezcla homogénea;

añadir un líquido de granulación farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, metanol, acetona, alcohol isopropílico, agua o una mezcla de los mismos para crear una masa bien humedecida;

secar la masa humedecida y tamizar;

formar una mezcla homogénea de la mezcla anterior con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tales como aglutinantes, desintegrantes, potenciadores del sabor o deslizantes;

añadir un lubricante y mezclar hasta que esté uniforme;

formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida comprimiéndola en la forma de comprimido deseado.

Alternativamente, un proceso para la preparación de una composición de disolución rápida de un aglutinante de fosfato, sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo según la presente invención comprende:

5 formar una mezcla homogénea de la cantidad total de sevelamer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con cantidades apropiadas de un excipiente, seleccionado de cera de carnauba, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo o mezclas de los mismos recubriendo el principio activo con la ayuda de mezcla fundida;

10 mezclar la cantidad total de la mezcla anterior después de enfriar a temperatura ambiente, con cantidades apropiadas de uno o más excipientes farmacéuticos, tales como agentes de recubrimiento, aglutinantes, rellenos, agentes de suspensión, agentes gelificantes y no gelificantes, o agentes que aumentan la viscosidad, hasta que se logra una mezcla homogénea;

dispersar o disolver una cantidad apropiada de excipiente farmacéutico adecuado, en un líquido de granulación farmacéuticamente aceptable, como etanol, metanol, acetona, alcohol isopropílico, agua, etc.

añadir la dispersión/solución anterior al polvo/gránulo mezclado fundido para crear una masa bien humedecida;

secar la masa humedecida y tamizar;

15 formar una mezcla homogénea de la mezcla de gránulos/polvo anterior con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como aglutinantes, desintegrantes, potenciadores del sabor y/o deslizantes;

añadir al menos un lubricante y mezclar hasta que esté uniforme;

formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida comprimiéndola en la forma de comprimido deseada.

20 El principio farmacéutico activo opcionalmente se puede hidratar parcial o totalmente para minimizar su hinchazón durante el proceso de fabricación y almacenamiento.

Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: espectros FTIR de sevelamer HCl, povidona K12 y mezcla de ambos después de la granulación húmeda.

25 Fig. 2: Estudio de hinchazón in vitro de la formulación del ejemplo 5 (A) y producto comercializado (B). El círculo representa el tamaño inicial de los comprimidos.

Descripción detallada del invento

30 Un objetivo principal de la presente invención es proporcionar una composición de disolución rápida para administración oral que contenga un aglutinante de fosfato y, en particular, sales o derivados farmacéuticamente aceptables de sevelamer, como el principio farmacéutico activo.

Una composición óptima de disolución rápida de sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables o derivados de la misma, debe presentar una hinchazón limitado en la cavidad oral, al mismo tiempo que tiene un sabor agradable y sensación en la boca, propiedades de desintegración rápida, alta capacidad de unión a fosfato con cinética de unión rápida y requiere una cantidad limitada de consumo de agua.

35 Según la presente invención, una composición de disolución rápida y/o desintegración rápida es una forma de dosificación farmacéutica que se disuelve y/o se desintegra en la cavidad oral rápidamente después de la administración. El principio farmacéutico activo se libera de tales composiciones inmediatamente en la boca. Dichas formas de dosificación son comprimidos dispersables por vía oral, masticables, sublinguales, pastillas para chupar y similares, y es bien sabido que son diferentes de las formas de dosificación típicas, tales como comprimidos de liberación inmediata recubiertas con película o comprimidos de liberación sostenida que deben ser ingeridas por el paciente para iniciar la liberación. de la sustancia activa en el estómago. La fabricación de comprimidos oralmente dispersables, masticables, sublinguales, pastillas para chupar y similares es fácilmente intercambiable y está dentro del conocimiento de una persona experta en el arte de la tecnología farmacéutica.

45 Uno de los principales problemas con respecto al sevelamer, sus sales farmacéuticamente aceptables (especialmente la sal de HCl) o sus derivados es el hecho de que se hinchan rápidamente cuando entran en contacto con líquidos, lo que hace que sean significativamente difíciles de manejar y tragar.

50 Según la presente invención, la supresión de la hinchazón de la sustancia activa se puede lograr con el uso de excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden formar enlaces con los grupos amina del polímero. Esos excipientes tienen grupos reactivos apropiados que pueden participar en interacciones (iónicas, enlaces de hidrógeno o Van der Waals) con los grupos reactivos de principios activos. En el caso del polímero sevelamer y sus sales

farmacéuticamente aceptables, los grupos reactivos capaces de formar enlaces de hidrógeno con los grupos amina de la sustancia activa incluyen excipientes con grupos aceptores de hidrógeno, tales como $-C=O$, $-C-O-C-$ y similares. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, rellenos, ceras, agentes gelificantes y no gelificantes, aglutinantes, plastificantes, agentes de recubrimiento, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes que aumentan la viscosidad, como povidona (PVP), crospovidona, polietilenglicol (PEG), excipiente a base de celulosa (como HPMC, SCMC HPC, etc.), copolímeros de polimetacrilato (Eudragit), quitosano y otros.

La interacción anterior es reversible y la disociación tiene lugar relativamente rápido bajo valores de pH fisiológicos, y por lo tanto se logra una alta capacidad de unión a fosfato con una cinética de unión rápida. Durante la disociación, los grupos amina de sevelamer vuelven a protonarse parcialmente e interactúan con fosfato y otros iones a través de enlaces iónicos e hidrógeno.

Alternativamente, según la presente invención, la supresión de la hinchazón se puede lograr formando un recubrimiento sobre los gránulos de sustancia activa. Se pueden usar varios excipientes tales como ceras, rellenos, agentes gelificantes y no gelificantes, aglutinantes, plastificantes, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes que aumentan la viscosidad y otros para este propósito. En este caso, el recubrimiento actúa como una barrera física para las partículas del fármaco, minimizando así el contacto del principio activo con la saliva de la boca, lo que reduce la hinchazón y la interacción con las papilas gustativas. El recubrimiento de la sustancia activa se puede lograr mediante varias técnicas, tales como mezcla fundida, granulación húmeda, recubrimiento por pulverización, lecho fluidizado, recubrimiento de suspensión de aire, microencapsulación, evaporación de disolventes o combinación de los mismos.

Opcionalmente, la hinchazón puede suprimirse durante la formulación y el almacenamiento del producto hidratando el principio farmacéutico activo con agua antes de comenzar el proceso de producción. Este procedimiento asegura que el principio activo no se hinche más durante el proceso de fabricación y que la forma de dosificación final no se hinche y cambie de tamaño durante el almacenamiento.

En una realización, la presente invención proporciona un comprimido de pastillas para chupar de desintegración rápida, masticable, dispersable oralmente o sublingual que comprende sevelamer o sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables como el principio farmacéutico activo, uno o más aglutinantes con grupos aceptores de enlaces de hidrógeno tales como polivinilpirrolidona en una cantidad de 5% a 30% en peso, un diluyente que proporciona un agradable sabor dulce y una sensación refrescante tal como manitol, sorbitol y/o dextrato, un desintegrante tal como crospovidona o primogel, uno o más agentes saborizantes/edulcorantes tal como mentol, limón, sucralosa y/o vainilla y un lubricante como el estearato de magnesio.

La polivinilpirrolidona se usa generalmente como aglutinante de comprimidos, agente de recubrimiento, desintegrante, potenciador de la disolución y agente de suspensión. Según la presente invención, también se puede usar como un agente "anti-hinchazón" formando enlaces de hidrógeno con los grupos amino de sevelamer. Esta interacción es reversible y la disociación tiene lugar relativamente rápido bajo valores de pH fisiológicos.

El enlace de hidrógeno de Sevelamer con povidona se investigó con análisis FTIR (Fig. 1). Los espectros de FTIR de sevelamer HCl, povidona K12 y la mezcla de ambos después de la granulación en húmedo se obtuvieron después de una sustracción de fondo apropiada en la región de 400 a 4000 cm^{-1} . 32 escaneos sobre el intervalo de número de onda seleccionado a una resolución de 4 cm^{-1} se promediaron para cada muestra.

El desplazamiento del hombro/pico de los grupos amino de sevelamer a números más bajos (3265 cm^{-1}) que se muestra en la Figura 1, indica enlaces de hidrógeno entre estos grupos y los grupos carbonilo de PVP.

El comprimido de desintegración rápida de la presente invención que comprende sevelamer o sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables puede producirse alternativamente recubriendo el principio farmacéutico activo con una o más ceras, cera de carnauba, compritol y mono estearato de glicerilo) con la ayuda de la mezcla fundida, recubierto adicionalmente con un aglutinante o diluyente (etilcelulosa) usando granulación húmeda. Además, se usan diluyentes que proporcionan un agradable sabor dulce y una sensación refrescante (manitol, sorbitol o dextratos), desintegrantes (crospovidona o primogel), agentes saborizantes/edulcorantes (mentol, limón, sucralosa, vainilla) y lubricantes (estearato de magnesio). El recubrimiento de los gránulos de principio activo comprende del 3% al 25% en peso del peso total del comprimido.

La mezcla fundida comprende disolver o dispersar el API en los excipientes fundidos, o calentar la mezcla física homogénea de ellos, seguido de enfriamiento y pulverización del producto obtenido. Todo el proceso se puede aplicar utilizando varias técnicas, como mezcladores termostáticos, extrusoras de fusión en caliente, etc., mientras que la etapa de enfriamiento se puede llevar a cabo de varias maneras, como agitación simple a temperatura ambiente o baño de hielo, dispersión de capa fina de acero inoxidable seguido de un tiro frío, se extiende sobre placas colocadas sobre hielo seco, inmersión en nitrógeno líquido y otros. Es importante afirmar que según la presente invención, el aumento de las temperaturas durante la mezcla fundida no causa inestabilidad API, como degradación térmica, oxidación, reducción de la concentración de aniones de bicarbonato (en el caso de carbonato de sevelamer), etc., y no altera La alta capacidad de unión de fosfato y la rápida cinética de unión del producto final. La granulación húmeda,

aunque primariamente pretendía impactar la fluidez y la compresibilidad, bajo ciertas condiciones se demostró que era un enfoque útil para recubrir partículas de drogas sevelamer.

5 El manitol se usa como diluyente y como cuerpo de sabor dulce y agente de textura. El manitol cristalino, y especialmente el manitol secado por pulverización, presenta una hidrosopicidad muy baja, lo que lo hace útil en productos que son inestables a alta humedad. Evita la absorción de humedad del aire, presenta excelentes propiedades de compresión mecánica, tiene una compatibilidad adecuada con el principio farmacéutico activo y su sabor dulce y fresco enmascara el sabor desagradable de muchos principios farmacéuticos activos. El sorbitol tiene buenas propiedades para formar comprimidos y aumenta la resistencia del comprimido. Además, el sorbitol de calidad "instantánea" que se fabrica mediante secado por pulverización tiene propiedades aún mejores. Los dextratos son diluyentes comprimibles directamente comprimibles usados ampliamente. Son altamente solubles en agua, dan una sensación en la boca fresca y suave, mientras que tienen una buena capacidad de enmascarar y transportar el sabor.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición de desintegración rápida que contenga sevelamer o sal del mismo, que tenga propiedades farmacotécnicas adecuadas tales como buena fluidez, compresibilidad y desintegración rápida.

15 Un parámetro importante a tener en cuenta es la fluidez del comprimido, que se presenta como una medida del índice de Carr. Se considera que un índice de Carr superior al 25% es una indicación de fluidez pobre, y por debajo del 15%, de buena fluidez. La composición según la presente invención tiene un índice de Carr de 15-25.

20 La resistencia al aplastamiento y la friabilidad son importantes y no deben cambiar durante el período de almacenamiento. Si la resistencia al aplastamiento es demasiado alta, es difícil para el paciente masticar los comprimidos; si es demasiado baja, el comprimido se rompe o se desintegra. Si la friabilidad es demasiado alta, los comprimidos son frágiles. Según la presente invención, los comprimidos tienen una resistencia al aplastamiento de aproximadamente 40-200 N y esto cambia como máximo 1-2% durante el período de almacenamiento, mientras que la friabilidad varía desde menos del 1% hasta el 8%. El tiempo de desintegración de los comprimidos de la presente invención es inferior a 5 min, preferiblemente inferior a 1,5-2 min.

25 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación farmacéutica para administración oral que contenga sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como un principio farmacéutico activo que tenga una buena sensación en la boca, un sabor agradable y propiedades masticables adecuadas. La sensación en la boca de la composición farmacéutica significa que la composición, siempre y cuando esté en la boca, tiene un tacto suave y mínimo granulado, arenoso o calcáreo. Los comprimidos preparados según la presente invención tienen una sensación en la boca adecuada, propiedades para masticar y un sabor agradable.

30 Otra realización es proporcionar un proceso para la preparación de una composición de disolución rápida para la administración oral de un aglutinante de fosfato, en particular sales severas o farmacéuticamente aceptables o derivados del mismo, como el principio farmacéutico activo y una cantidad eficaz de al menos un excipiente con hidrógeno grupos aceptores de enlaces, que pueden reducir la hinchazón en la cavidad oral. Dicho proceso comprende:

mezclar la cantidad total del principio farmacéutico con cantidades apropiadas de al menos un excipiente farmacéutico con grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, hasta que se logre una mezcla homogénea;

añadir un líquido de granulación farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, metanol, acetona, alcohol isopropílico, agua o una mezcla de los mismos para crear una masa bien humedecida;

40 secar la masa humedecida y tamizar;

formar una mezcla homogénea de la mezcla anterior con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como aglutinantes, desintegrantes, potenciadores del sabor, deslizantes y similares;

opcionalmente, procesar la mezcla formada mediante granulación en seco, compresión, compactación por rodillos, molienda o tamizado, o combinaciones de los mismos;

45 añadir un lubricante y mezclar hasta que esté uniforme;

formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida comprimiéndola en la forma de comprimido deseada.

50 Alternativamente, el proceso para la preparación de una composición de disolución rápida para la administración oral de sevelamer o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ya que el principio farmacéutico activo comprende una cantidad apropiada de al menos un excipiente que puede recubrir eficazmente el API y, por lo tanto, reducir la hinchazón en la cavidad oral y mejorar la sensación y el sabor de la boca Dicho proceso alternativo comprende las siguientes etapas:

formar una mezcla homogénea de la cantidad total de dicho principio farmacéutico con la cantidad apropiada de un excipiente seleccionado de cera de carnauba, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo o mezclas de los mismos, recubriendo el principio activo con la ayuda de la mezcla fundida;

opcionalmente, mezclar la cantidad total de la mezcla anterior después de enfriar a temperatura ambiente, con cantidades apropiadas de uno o más excipientes farmacéuticos, tales como agentes de recubrimiento, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, agentes de suspensión, agentes gelificantes y no gelificantes, agentes que aumentan la viscosidad y similares, hasta que se logre una mezcla homogénea;

- 5 dispersar o disolver una cantidad apropiada de excipiente farmacéutico adecuado, capaz de recubrir eficazmente el API, en un líquido de granulación farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, metanol, acetona, alcohol isopropílico, agua o mezclas de los mismos;

añadir la dispersión/solución anterior al polvo/gránulo mezclado fundido para crear una masa bien humedecida;

secar la masa humedecida y tamizar;

- 10 formar una mezcla homogénea de la mezcla de gránulos/polvo anterior con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como aglutinantes, desintegrantes, potenciadores del sabor y/o deslizantes;

añadir al menos un lubricante y mezclar hasta que esté uniforme;

formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida comprimiéndola en la forma de comprimido deseado.

- 15 El proceso según la presente invención comprende opcionalmente hidratar una parte o la cantidad total de dicho principio farmacéutico activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener uno o más principios de formulación adicionales seleccionados de una amplia variedad de excipientes. Según las propiedades deseadas de la composición, se puede seleccionar cualquier número de principios, solos o en combinación, en base a sus usos conocidos en la preparación de composiciones sólidas en forma de dosificación. Tales principios incluyen, entre otros, diluyentes, aglutinantes, deslizantes, auxiliares de compresión, ceras, agentes gelificantes y no gelificantes, agentes que aumentan la viscosidad, agentes solubilizantes, desintegrantes, lubricantes, sabores, captadores de agua, colorantes, edulcorantes, agentes de recubrimiento, conservantes.

- 25 Estos excipientes opcionales deberían ser compatibles con el principio activo para que no causen inestabilidad en la composición. Ejemplos no limitativos de excipientes que pueden usarse según la presente invención son: Diluyentes, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina (CCM), celulosa silicificada microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa dihidrato, lactosa trihidrato, manitol sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, talco, xilitol, maltosa, maltodextrina y maltitol.

- 30 Los desintegrantes se pueden elegir por el grupo de celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, almidón glicolato de sodio, almidón pregelatinizado y hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (HPC).

Los agentes aromatizantes o edulcorantes adecuados usados en la composición pueden incluir, pero no se limitan a, fresa, cereza, menta, grosella negra, caramelo, aspartamo, sacarina, sucralosa, vainilla, limón, mentol, sacarosa y fructosa.

- 35 Los lubricantes que pueden usarse son talco, estearil fumarato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, ácido esteárico y monoestearato de glicerilo. Los antiadherentes y deslizantes que pueden usarse opcionalmente son talco, silicato de magnesio, silicato de calcio y coloidal, o amorfo, dióxido de silicio y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas según la presente invención.

40 Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Tabla 1: Composición de comprimidos del ejemplo 1

Principios	mg por comprimido	% del peso total
Sevelamer HCl	800	34,8
Povidona K12	320	13,9
Dextrosa	1100	47,8
Sacarina	60	2,6
Aerosol	10	0,4
Mg-estearato	10	0,4
Total	2300	100

Los comprimidos de las formulaciones anteriores se prepararon según el siguiente proceso de fabricación: se tamizaron y mezclaron juntos sevelamer HCl y povidona K12. La mezcla resultante se granuló en húmedo con etanol hasta que se obtuvo una masa bien humedecida. Después de tamizar y secar, se añadieron dextrosa, sacarina y aerosol y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea. Finalmente se añadió y mezcló estearato de magnesio y la mezcla resultante se comprimió en la forma de comprimido deseable.

Los comprimidos tenían propiedades farmacotécnicas satisfactorias. La mezcla a granel presentó un flujo satisfactorio, mientras que el tiempo de desintegración, la friabilidad y la dureza estuvieron dentro de las especificaciones.

Ejemplo de referencia 2

Tabla 2: Composición de comprimidos del ejemplo 2

Principios	mg por comprimido	% del peso total
Sevelamer HCl	800	32,3
Povidona K12	320	12,9
Povidona VA64	180	7,3
Dextrosa	1100	44,4
Sacarina	60	2,4
Aerosol	10	0,4
Mg-estearato	10	0,4
Total	2480	100

Los comprimidos de las formulaciones anteriores se prepararon según el siguiente proceso de fabricación: se tamizaron y mezclaron sevelamer HCl, povidona K12 y povidona VA64. La mezcla resultante se granuló en húmedo con etanol hasta que se obtuvo una masa bien humedecida. Después de tamizar y secar dextrosa, se añadieron sacarina y aerosol y se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea. Finalmente se añadió y mezcló estearato de magnesio y la mezcla resultante se comprimió en la forma de comprimido deseable.

Los comprimidos tenían propiedades farmacotécnicas satisfactorias. La mezcla a granel exhibió un flujo satisfactorio, mientras que el tiempo de desintegración, la friabilidad y la dureza estuvieron dentro de las especificaciones.

Las formulaciones de los ejemplos 1 y 2 no se hinchan en la cavidad oral, por lo que son más fáciles de tragar. Esto se atribuye a la formación de enlaces de hidrógeno entre el (los) excipiente (s) seleccionado (s) y el principio farmacéutico activo.

Se evaluó *in vitro* el efecto del enlace de hidrógeno sobre la capacidad de unión al fosfato y la cinética. Se realizaron los estudios de unión apropiados. En particular, las constantes de unión de Langmuir k_1 (constante de afinidad) y k_2 (capacidad constante) se determinaron dentro del intervalo de unión lineal de las resinas, a pH 4,0 y pH 7,0, con y sin pretratamiento ácido, a diferentes concentraciones de fosfato que varían de 1 mM a 40 mM. Para el estudio *in vitro* de unión cinética, realizado a pH 4,0 y pH 7,0, se prepararon dos concentraciones de fosfato de 1 mM y 40 mM y se tomaron muestras analizadas a intervalos de tiempo predeterminados. Se realizaron parámetros de incubación, pruebas analíticas y procedimientos de cálculo.

La capacidad de unión al fosfato y la cinética de las formulaciones de desintegración rápida de los ejemplos 1 y 2 se compararon con las formulaciones de comprimidos administradas oralmente recubiertos con película comercializadas de sevelamer HCl. Los resultados presentados en la tabla 3 a continuación indican que las formulaciones probadas exhibieron propiedades de unión a fosfato equivalentes al producto comercializado de sevelamer HCl.

Tabla 3: Resultados comparativos de unión a fosfato de comprimidos masticables de los ejemplos 1 y 2 con el producto de HCl sevelamer comercializado a pH 7,0 sin pretratamiento ácido.

Formulación	Constante de afinidad, k_1 (mmol ⁻¹)	Capacidad de unión, k_2 (mmol/g)
Ejemplo 1	0,54	6,54
Ejemplo 2	0,52	7,09
Comercializado	0,65	6,58

Los resultados de la cinética de unión *in vitro* realizada a pH 4,0 y 7,0 para concentraciones de fosfato 1 mM y 40 mM con y sin pretratamiento ácido fueron comparables a la formulación comercializada de sevelamer HCl.

La concentración de fosfato unido se calculó restando la concentración no unida de la concentración inicial (es decir, 40,0, 30,0, 14,5, 10,0, 7,5, 5,0, 2,5 y 1,0 mM) de la siguiente manera:

$$\text{Conc. de fosfato unido (mM)} = \text{Conc. inicial} - \text{conc. de fosfato no unido (mM)}$$

5 La capacidad de unión a fosfato se expresó luego en mmol de fosfato/g de polímero, capacidad de unión a fosfato (mmol/g) = concentración de fosfato unido (mM) * Vs/peso (g); donde, Vs: volumen de solución; Peso (g): Peso del producto.

10 Constantes de afinidad de unión de Langmuir (k_1) y constante de capacidad (k_2) se calcularon realizando una regresión lineal en un gráfico de la fracción no unida (mM)/unida (mmol/g) frente a la concentración no unida (mM). k_1 y k_2 las constantes se derivaron de la gráfica aplicando las siguientes ecuaciones: $k_1 = \text{Pendiente (a)}/\text{Intercepción (c)}$ & $k_2 = 1/\text{Pendiente (a)}$.

15 La formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos amino de la API y los grupos carbonilo de povidona, redujo la hinchazón en la cavidad bucal y no interfirió con la capacidad de fosfato o la cinética de la API. Las formulaciones de los ejemplos 1 y 2 son fáciles de tomar, tienen buen sabor y sensación en la boca, propiedades masticables adecuadas sin hinchazón en la cavidad oral, presentan una alta capacidad de unión a fosfato con una cinética de unión rápida y requieren una cantidad limitada de ingesta de agua.

Ejemplo de referencia 3

Tabla 4: Composición del comprimido del ejemplo 3

Principios	mg por comprimido	% del peso total
Carbonato de sevelamer	800	39,9
Ftalato de HPMC	90	4,5
Eudragit E100	90	4,5
Crospovidona	200	10,0
Manitol	800	39,9
Sucralosa	5	0,2
Mentol	8	0,4
Vainilla	4	0,2
Mg-estearato	10	0,5
Total	1997	100,0

20 Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon según el siguiente proceso de fabricación: el carbonato de sevelamer se granuló en húmedo primero con una solución de acetona de ftalato HPMC y luego con una solución etanólica de Eudragit E100 hasta que se obtuvo una masa bien humedecida. Después de secar y tamizar, se tamizaron y mezclaron crospovidona y manitol hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. La sucralosa, el mentol, la vainilla y el estearato de magnesio se tamizaron y se mezclaron con la masa preparada. La mezcla resultante se comprimió en la forma de comprimido deseable.

25 Los comprimidos tenían propiedades farmacotécnicas satisfactorias. La mezcla a granel exhibió un flujo satisfactorio, mientras que el tiempo de desintegración, la friabilidad y la dureza estuvieron dentro de las especificaciones. Al formar un recubrimiento en sevelamer con ftalato HPMC y Eudragit E100 se eliminó la hinchazón de API en la cavidad oral al masticar, mientras que el manitol, el mentol, la sucralosa y la vainilla mejoraron la sensación en la boca y mejoraron el sabor del producto final.

30 Ejemplo 4

Tabla 5: Composición de comprimidos masticables del ejemplo 4

Formulaciones	mg por comprimido	% del peso total
Carbonato de sevelamer	800	39,8
Monoestearato de glicerilo	300	14,9
Crospovidona	200	9,9
Manitol	684	34,0
Sucralosa	5	0,2

Formulaciones	mg por comprimido	% del peso total
Mentol	8	0,4
Vainilla	4	0,2
Mg-estearato	10	0,5
Total	2011	100,0

5 Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon según el siguiente proceso de fabricación: carbonato de sevelamer y monoestearato de glicerilo se mezclaron por fusión hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se tamizó. Se tamizó la crospovidona y el manitol, se añadieron a la mezcla de sevelamer y se mezclaron hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Finalmente, la sucralosa, el mentol, la vainilla y el estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron con la masa preparada. La mezcla resultante se comprimó en la forma de comprimido deseable.

10 Los comprimidos tenían propiedades farmacotécnicas satisfactorias. La mezcla a granel presentó un flujo satisfactorio, mientras que el tiempo de desintegración, la friabilidad y la dureza estuvieron dentro de las especificaciones. El recubrimiento de sevelamer con monoestearato de glicerilo después de la mezcla fundida eliminó la hinchazón de API en la cavidad oral al masticar, mientras que el manitol, el mentol, la sucralosa y la vainilla mejoraron la sensación en la boca y mejoraron el sabor del producto final.

15 Todas las condiciones aplicadas durante el mezclado fundida (temperatura y tiempo de mezclado, fuerzas de corte aplicadas, etc.) no causaron degradación a la API (inestabilidad térmica, oxidación, etc.) ni alteraron su concentración de anión bicarbonato.

Ejemplo 5

Tabla 6: Composición del comprimido del ejemplo 5

Principios	mg por comprimido	% del peso total
Carbonato de sevelamer	800	38,6
Ácido esteárico	20	1,0
Cera de carnauba	47	2,3
Behenato de glicerilo	22	1,1
Monoestearato de glicerilo	137	6,6
Etilcelulosa	137	6,6
Crospovidona	200	9,6
Manitol	684	33,0
Sucralosa	5	0,2
Mentol	8	0,4
Vainilla	4	0,2
Mg-estearato	10	0,5
Total	2074	100,0

20 Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon según el siguiente proceso de fabricación: carbonato de sevelamer y ácido esteárico, cera de carnauba, behenato de glicerilo y monoestearato de glicerilo se mezclaron por fusión hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se tamizó y se granuló en húmedo con una suspensión etanólica de etilcelulosa hasta que se obtuvo una masa bien humedecida. Después de secar y tamizar, se mezclaron crospovidona y manitol hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Finalmente, la sucralosa, el mentol, la vainilla y el estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron con la masa preparada. La mezcla resultante se comprimó en la forma de comprimido deseable.

30 Los comprimidos tenían propiedades farmacotécnicas satisfactorias. La mezcla a granel presentó un flujo satisfactorio, mientras que el tiempo de desintegración, la friabilidad y la dureza estuvieron dentro de las especificaciones. El recubrimiento de carbonato de sevelamer usando ambas técnicas (mezcla de fusión y granulación húmeda) redujo la hinchazón de API en la cavidad oral al masticar, mientras que el manitol, el mentol, la sucralosa y la vainilla mejoraron la sensación en boca y el sabor del producto final.

Todas las condiciones aplicadas durante el mezclado fundida (temperatura y tiempo de mezclado, fuerzas de corte aplicadas, etc.) no causaron degradación a la API (inestabilidad térmica, oxidación, etc.) ni alteraron su concentración de anión bicarbonato.

5 La capacidad de unión a fosfato y la cinética de la formulación del ejemplo 5 se compararon con las formulaciones de comprimidos administradas oralmente recubiertas con película comercializadas de carbonato de sevelamer. Los resultados presentados en la tabla 7 a continuación indican que la formulación ensayada presentó propiedades de unión de fosfato equivalentes al producto comercializado de carbonato de sevelamer.

Tabla 7: Resultados comparativos de unión a fosfato de comprimidos masticables de los ejemplos 5 con el producto de carbonato de sevelamer comercializado a pH 7,0 sin pretratamiento con ácido.

Formulación	Constante de afinidad, k_1 (mmol^{-1})	Capacidad de unión, k_2 (mmol/g)
Ejemplo 5	0,69	5,06
Formulación comercializada	0,67	5,51

10 Los resultados de la cinética de unión in vitro realizada a pH 4,0 y 7,0 para concentraciones de fosfato 1 mM y 40 mM con y sin pretratamiento con ácido fueron comparables a la formulación comercializada de carbonato de sevelamer.

15 La formación de un recubrimiento en el API por ambos métodos (mezcla de fusión y granulación húmeda) redujo la hinchazón en la cavidad bucal y no interfirió con la capacidad de fosfato o la cinética del API. La formulación del ejemplo 5 es fácil de tomar, tiene un buen sabor y sensación en la boca, propiedades de masticación adecuadas sin hinchazón en la cavidad oral, exhibe una alta capacidad de unión a fosfato con una cinética de unión rápida y requiere una cantidad limitada de ingesta de agua.

20 Para verificar la capacidad reducida de hinchazón, se colocaron comprimidos masticables del ejemplo 5 y del producto de sevelamer comercializado en discos petri y se añadieron 40 ml de solución salina tampón de fosfato pH 7,4. Las fotos se tomaron desde el tiempo cero a 22 segundos en intervalos de dos segundos (fig. 2). Como es obvio en la figura 2, los comprimidos del producto de sevelamer comercializado (figura 2B) experimentaron un hinchazón mayor y más rápido en comparación con las del ejemplo 5 (figura 2A). El comprimido del ejemplo 5 se dispersó fácilmente en pocos segundos (fig. 2A, $t = 22$ segundos), a diferencia del comprimido sevelamer comercializada, la hinchazón continua continuó durante varios minutos.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido dispersable oralmente de disolución rápida que comprende sevelamer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de cera de carnauba, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo o mezclas de los mismos que se forma recubriendo el principio activo con la ayuda de la mezcla fundida y es capaz de reducir la hinchazón del principio activo en la cavidad oral.
2. Un comprimido oralmente dispersable de disolución rápida según la reivindicación 1, que es masticable.
- 10 3. Un comprimido dispersable oralmente de disolución rápida según la reivindicación 1 o 2, en donde además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede formar enlaces de hidrógeno con los grupos amina del principio activo.
4. Un comprimido dispersable oralmente de disolución rápida según la reivindicación 3, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable que puede formar enlaces de hidrógeno con los grupos amina del principio activo se selecciona de povidona (PVP), crospovidona, polietilenglicol (PEG), excipientes a base de celulosa, copolímeros de polimetacrilato o quitosano.
- 15 5. Un comprimido dispersable oralmente de disolución rápida según la reivindicación 1, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable que puede reducir la hinchazón del principio activo en la cavidad oral está en una cantidad de 3% a 30% en peso del peso total del comprimido.
- 20 6. Un comprimido dispersable oralmente de disolución rápida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde además comprende un diluyente que proporciona un agradable sabor dulce y una sensación refrescante como manitol, sorbitol y/o dextrato, un desintegrante como crospovidona o almidón glicolato de sodio, uno o más agentes aromatizantes./edulcorantes como mentol, limón, sucralosa y/o vainilla, un deslizante como talco o dióxido de silicio coloidal y un lubricante como estearato de magnesio
- 25 7. Un proceso para la preparación de un comprimido dispersable oralmente de disolución rápida, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho proceso comprende los pasos de:
- 30 - formar una mezcla homogénea de la cantidad total de sevelamer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la cantidad apropiada de un excipiente seleccionado de cera de carnauba, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo o mezclas de los mismos recubriendo el principio activo con la ayuda de la mezcla fundida;
- 35 - opcionalmente, mezclar la cantidad total de la mezcla anterior después de enfriar a temperatura ambiente, con cantidades apropiadas de uno o más excipientes farmacéuticos, tales como agentes de recubrimiento, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, agentes de suspensión, agentes gelificantes y no gelificantes, aumento de la viscosidad agentes y similares, hasta que se logre una mezcla homogénea;
- dispersar o disolver una cantidad apropiada de excipiente farmacéutico adecuado en un líquido de granulación farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, metanol, acetona, alcohol isopropílico, agua o mezclas de los mismos;
- 40 - añadir la dispersión/solución anterior a la mezcla fundida de polvo/gránulo para crear una masa bien humedecida;
- secar la masa humedecida y tamizar;
- formar una mezcla homogénea de la mezcla de gránulos/polvo anterior con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, como aglutinantes, desintegrantes, potenciadores del sabor y/o deslizantes;
- 45 - agregar al menos un lubricante y mezclar hasta que esté uniforme;
- formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida comprimiéndola en la forma de comprimido deseada.
8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 que comprende opcionalmente hidratar una parte o la cantidad total del principio farmacéutico activo.

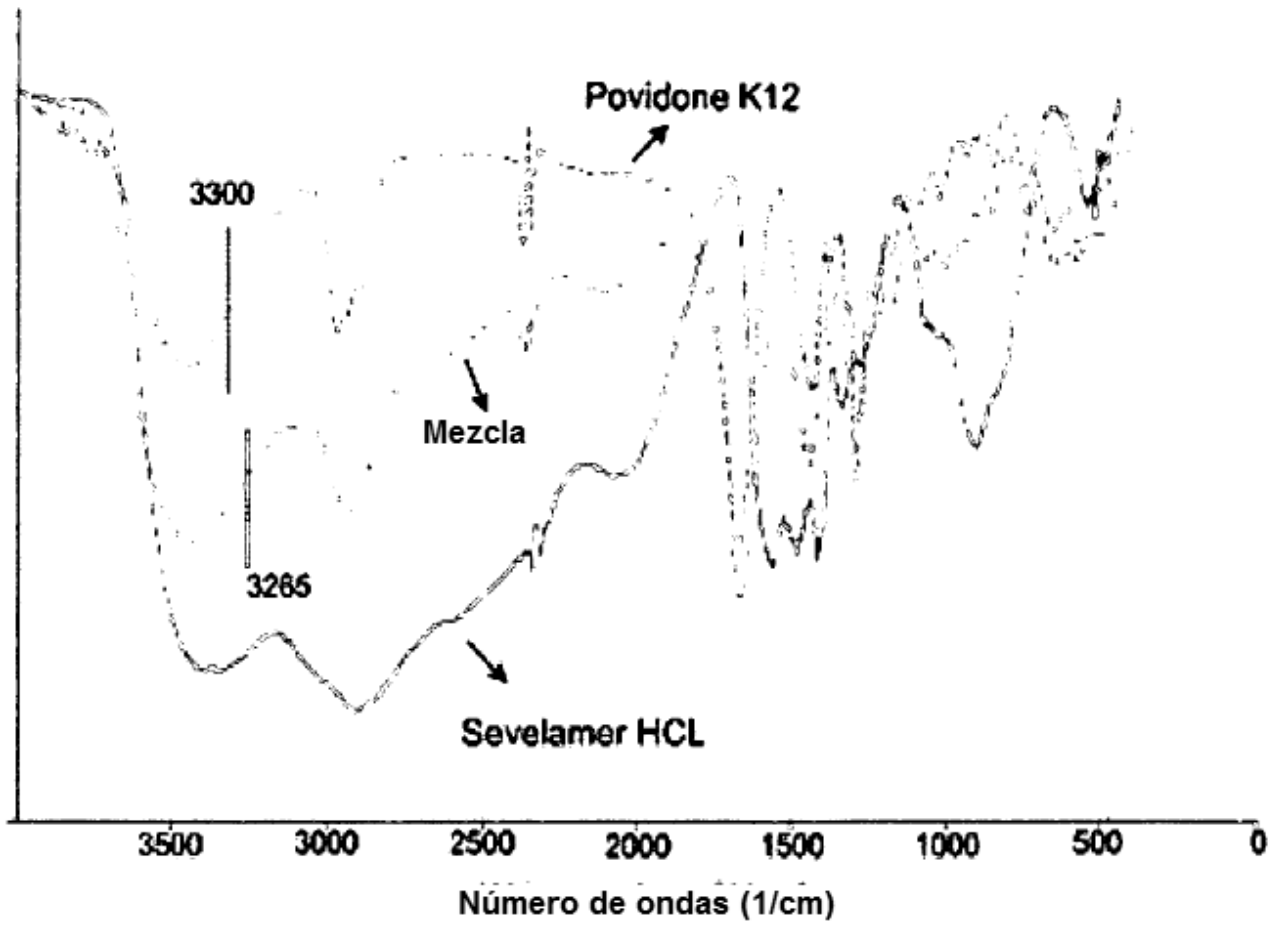


Figura 1

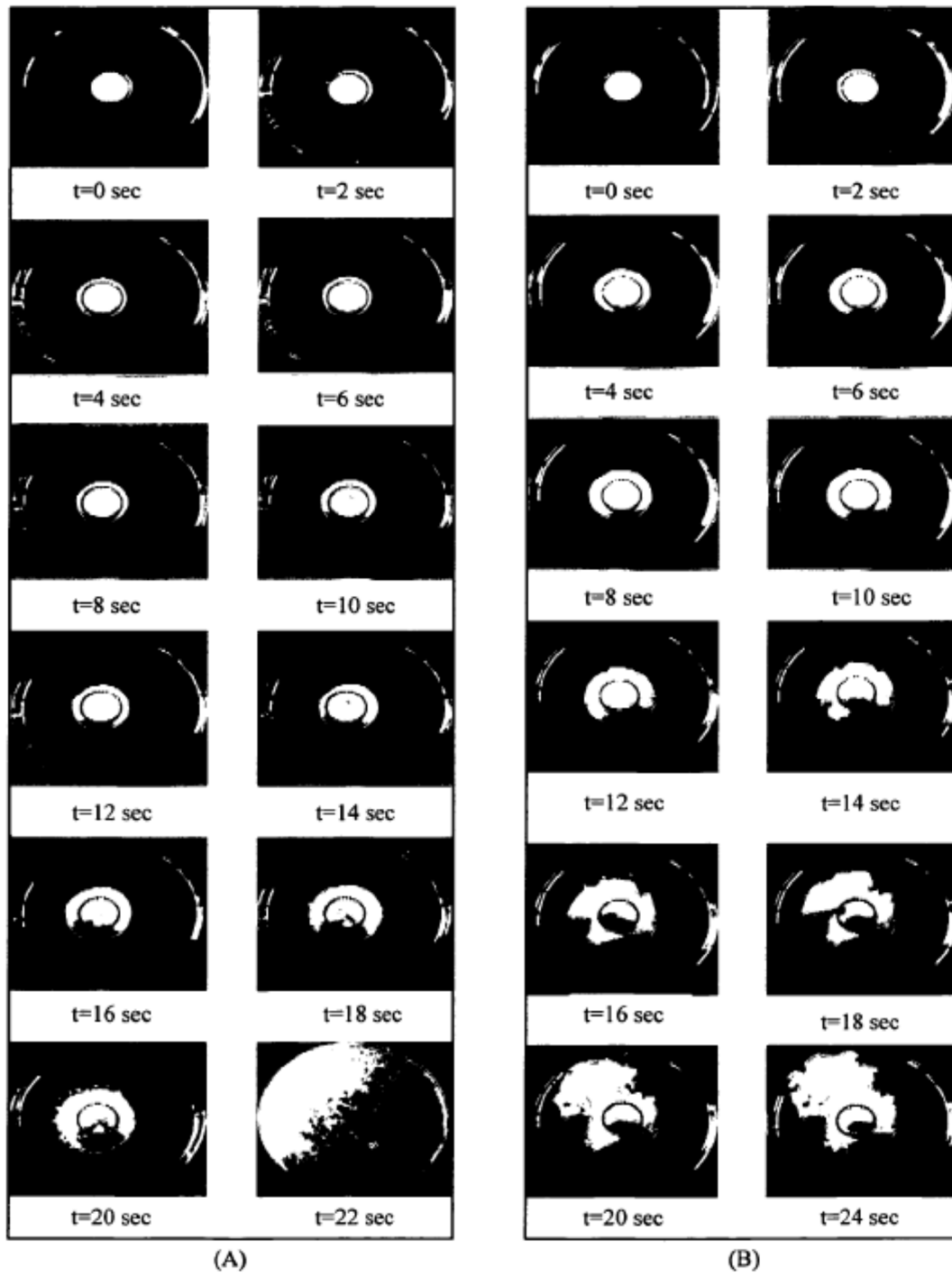


Figura 2