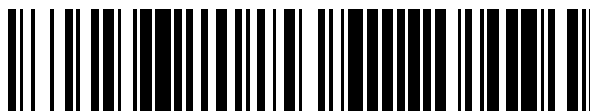


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 737**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 33/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2014 PCT/EP2014/075640**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15078900**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2014 E 14803118 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3073997**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende partículas de quelante de fosfato**

30 Prioridad:

**27.11.2013 EP 13194632**

**26.02.2014 EP 14156793**

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

**22.04.2021**

73 Titular/es:

**VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE RENAL  
PHARMA, LTD. (100.0%)  
Rechenstrasse 37  
9014 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**CHOFFLON, LAURENT y  
PHILIPP, ERIK**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 820 737 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 comprende partículas de quelante de fosfato

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un determinado quelante de fosfato, donde dicho quelante de fosfato comprende partículas con una determinada distribución de tamaño de partícula particularmente adaptada a la preparación de tabletas mejoradas.

El documento de patente WO-20101015827 A2 describe una composición de hierro férrico para uso en un método de tratamiento de la hiperfosfatemia, en donde la composición de hierro férrico es un material sólido de poli oxo-hidroxi ion metálico modificado con ligando, representado por la fórmula  $(MxLy(OH)n)$ , en donde M representa uno o más iones metálicos que comprenden iones  $Fe^{3+}$ , L representa uno o más ligandos que comprenden un ligando de ácido carboxílico o una forma ionizada del mismo, y OH representa grupos oxo o hidroxilo, y en donde el material tiene una estructura polimérica, en la que los ligandos L sustituyen de forma considerablemente aleatoria a los grupos oxo o hidroxilo y en donde el material sólido de poli oxo-hidroxi ion metálico modificado con ligando tiene una o más propiedades fisicoquímicas reproducibles. Si bien este documento menciona determinados tamaños de partícula del material sólido de poli oxo-hidroxi ion metálico modificado con ligando, no describe ninguna distribución de tamaño de partícula para una composición farmacéutica en particular, sino sólo una distribución de tamaño de partícula de materiales quelantes de fosfato recién preparados. Por consiguiente, este documento no instruye nada sobre la relevancia de la distribución de tamaño de partícula que se debe utilizar para una composición farmacéutica. El documento de patente WO20101015827 A2 no contiene ningún ejemplo sobre una composición farmacéutica específica.

El documento de patente US 5514281 se refiere a un proceso para reducir selectivamente la cantidad de fosfato inorgánico de un alimento líquido acuoso que contiene proteínas, además del fosfato inorgánico mencionado, sin afectar significativamente de forma adversa a las proteínas mencionadas, que comprende: poner en contacto un alimento líquido acuoso, que contiene iones fosfato y proteínas, con una composición adsorbente que comprende al menos un oxihidróxido metálico polinuclear unido covalentemente a un material de base adsorbente. Menciona algunos tamaños de partícula del material de base adsorbente o de soporte (por ejemplo, silicato, dióxido de silicio, gel de silicona modificado con glicerol, un vidrio modificado con glicerol, y un polímero), pero no del adsorbente de fosfato ni del oxihidróxido metálico polinuclear. En los ejemplos, el quelante de fosfato se utiliza para un tratamiento extracorpóreo. No existe ninguna descripción sobre ninguna composición farmacéutica administrable específica a excepción de los complejos solubles conocidos de oxihidróxido metálico/polioil.

Esta invención se refiere además a determinadas composiciones farmacéuticas, de acuerdo con la reivindicación 1, especialmente a tabletas masticables, tabletas, minitabledas (microtabletas) formadas con y sin procesamiento previo como granulación en húmedo o granulación en seco (por ejemplo, compactación con rodillos) y tabletas formadas especialmente por compresión directa de un determinado compuesto quelante de fosfato (en adelante denominado quelante de fosfato), una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 16, y un proceso para la preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17. La descripción se refiere además a un proceso para preparar la forma de administración farmacéutica, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo y excipientes específicos en nuevas formulaciones y comprimiendo después o comprimiendo directamente las formulaciones en la forma final (por ejemplo, tabletas directamente comprimidas) o el envasado y uso en, por ejemplo, dispensadores o sobres. Los quelantes de fosfato, de acuerdo con la presente descripción, incluyen en particular "oxihidróxido basado en hierro estabilizado con un agente estabilizante" o "quelantes de fosfato de oxihidróxido de hierro estabilizado", conforme a lo descrito en los documentos de patente WO9722266 A1 y WO2009062993 A1. La expresión "oxihidróxido de hierro, que está estabilizado con un agente estabilizante" o "quelantes de fosfato de oxihidróxido de hierro estabilizado" incluye preferiblemente un oxihidróxido de hierro junto con un agente estabilizante, que incluye en particular carbohidratos y ácidos húmicos. Conforme a lo descrito en el documento de patente WO9722266 A1, dicho agente estabilizante no se une de forma adecuada como un compuesto complejo al oxihidróxido de hierro, lo que significa que, por ejemplo, un agente estabilizante soluble en agua se puede eliminar lavando el oxihidróxido de hierro estabilizado con agua. Conforme a lo descrito además en el documento de patente EP WO9722266A1, se supone que el agente estabilizante estabiliza la estructura del oxihidróxido de hierro y previene el envejecimiento del oxihidróxido de hierro, asegurando y preservando de este modo su capacidad de adsorción de fosfato. Esto significa que el oxihidróxido de hierro estabilizado ( $FeOOH$ ) tiene generalmente una mayor capacidad de adsorción de fosfato (medido conforme a lo dispuesto en el documento de patente EPWO9722266 A1) en comparación con el oxihidróxido de hierro no estabilizado. De conformidad con la presente invención, un "oxihidróxido de hierro,  $\beta$  que se estabiliza con un agente estabilizante" preferido comprende oxihidróxido de hierro-  $\beta$  estabilizado con al menos un carbohidrato y/o ácido húmico, conforme a lo descrito en el documento de patente WO9722266A1. De conformidad con la presente invención, la fracción de hierro contiene preferiblemente una matriz de oxihidróxido de hierro polinuclear hidratada "encapsulada" por carbohidratos no unidos covalentemente, en particular, sacarosa como azúcar. Se supone que la presencia de los carbohidratos, en particular, sacarosa como azúcar, es esencial para el mantenimiento de la estructura hidratada del oxihidróxido polinuclear y, por lo tanto, para la elevada capacidad de unión al fosfato. La sacarosa y los almidones son los carbohidratos que se utilizan preferiblemente. Se supone que la sacarosa previene la deshidratación ("envejecimiento") del oxihidróxido de hierro (III) polinuclear, y se supone que los almidones mejoran el rendimiento del procesamiento durante la producción. El oxihidróxido de hierro ( $FeOOH$ ) puede estar en forma de microcristales, tal como, por ejemplo, en forma de  $FeOOH-\beta$ . La fracción repetida de los

microcristales de oxihidróxido de hierro se puede describir con la fórmula molecular FeOOH. La estructura preferida de FeOOH-β (akaganeíta) contiene aniones dispuestos en una matriz cúbica centrada en el cuerpo con iones Fe (III) que aparecen en posiciones octaédricas. La estructura consiste en cadenas dobles de octaedros de bordes compartidos dispuestos paralelos al eje b de simetría cuádruple.

- 5 Generalmente, debido a su naturaleza química, los oxihidróxidos de hierro utilizados y administrados de conformidad con la presente invención no son absorbidos esencialmente por el cuerpo humano. El término "agente estabilizante", como se usa en este documento, incluye preferiblemente al menos un carbohidrato y/o ácido húmico, en particular, conforme a lo descrito en el documento de patente WO9722266A1.

- 10 El término "almidón", como se usa en este documento, incluye cualquier producto de almidón utilizado tradicionalmente (tal como almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de tapioca) de forma natural, pregelatinizada, degradada, modificada y derivada, preferiblemente adecuados para la compresión directa y mezclas de los mismos. Los productos más preferidos incluyen almidón natural y pregelatinizado, tal como en una mezcla con una relación (natural-pregelatinizado) en un intervalo de peso de 10:1 a 0.5:1, preferiblemente dentro del intervalo de 3:1 a 0.5:1, más preferiblemente dentro del intervalo de 2:1 a 1:1. Preferiblemente, el quelante de fosfato es oxihidróxido sucroférico (nombre USAN), o definido por la OMS bajo el código ATC como V03AE05, o conocido también como PA21, que es una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, almidones.

- 15 El quelante de fosfato comprende oxihidróxido de hierro (III) polinuclear estabilizado con sacarosa y almidones (conocido como oxihidróxido sucroférico o PA21 (PA21-1 o PA21-2)), o un oxihidróxido de hierro-β (III) polinuclear estabilizado con sacarosa y almidones (conocido como oxihidróxido sucroférico o PA21 (PA21-1 o PA21-2)). Una mezcla particularmente preferida de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y almidones comprende alrededor del 25 al 40 % en peso de oxihidróxido de hierro (III), alrededor del 25 al 40% en peso de sacarosa y alrededor del 25 al 40% en peso de almidones, en base al peso seco total (es decir, 100% en peso) de las partículas de quelante de fosfato en base a dicha mezcla. Una mezcla particularmente preferida de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y almidones comprende: alrededor del 30 al 35% en peso de oxihidróxido de hierro (III), alrededor del 30 al 35% en peso de sacarosa y alrededor del 30 al 35% en peso de almidones, en base al peso seco total (es decir, 100% en peso) de las partículas de quelante de fosfato en base a dicha mezcla, en donde el oxihidróxido de hierro (III) comprende preferiblemente oxihidróxido de hierro-β (III).

- 20 En la presente invención, el término "oxihidróxido sucroférico" abarca una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y almidones, en donde la mezcla comprende uno, dos o más almidones, por ejemplo, almidón natural únicamente (PA21-1) o almidón pregelatinizado únicamente o una mezcla de almidón natural y almidón pregelatinizado (PA21-2), etc. Un "oxihidróxido sucroférico" preferido contiene una mezcla de almidón natural y almidón pregelatinizado conforme a lo definido anteriormente en este documento.

- 25 Como saben los expertos en la técnica, los "quelantes de fosfato" son compuestos o composiciones que son capaces de actuar como un adsorbente de fosfato en un medio acuoso, por ejemplo, en soluciones acuosas, en particular en soluciones acuosas fisiológicas. Se pueden utilizar particularmente como un adsorbente de fosfato inorgánico y fosfato unido a productos alimenticios, especialmente en una preparación de aplicación oral para la profilaxis y tratamiento de los trastornos de hiperfosfatemia, en particular en pacientes con insuficiencia renal crónica, que presentan un nivel de fosfato en suero patológicamente incrementado debido a la disminución de la velocidad de filtración glomerular. El término "quelantes de fosfato" de acuerdo con la presente invención abarca cualquier sal, isómero, enantiómero o forma cristalina de dicho ingrediente activo.

Los quelantes de fosfato, por ejemplo, el oxihidróxido sucroférico, se pueden combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, con uno o más adyuvantes farmacéuticos tradicionales y administrarse por vía oral, en forma de tabletas, tabletas masticables, minitabledas (microtabletas).

- 30 Los quelantes de fosfato, por ejemplo el oxihidróxido sucroférico, se pueden formular para producir composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad del principio activo (quelante de fosfato), que es eficaz para el tratamiento de la hiperfosfatemia o trastornos resultantes de desequilibrios de los niveles de fosfato (por ejemplo, para el uso terapéutico para el control de los niveles de fosfato en suero en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC: CKD) que están en diálisis), tales composiciones comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, y tales composiciones se formulan para producir formas de dosis unitaria o preparaciones de dosis múltiple.

- 35 En vista de su capacidad para adsorber el fosfato de la dieta en el tracto gastrointestinal, los quelantes de fosfato son útiles para el tratamiento de los desequilibrios de los niveles de fosfato y trastornos resultantes de desequilibrios de los niveles de fosfato (por ejemplo, para el uso terapéutico para el control de los niveles de fósforo en suero en pacientes con ERC que están en diálisis, o para el tratamiento de la hiperfosfatemia).

- 40 El oxihidróxido sucroférico, útil para esta invención, no debería mezclarse preferiblemente con excipientes húmedos/mojados, y no son comprimibles por naturaleza. Consecuentemente, se necesita proporcionar formulaciones farmacéuticas sueltas y cohesivas en forma de polvo o gránulo, comprimidas o directamente comprimidas en tabletas, tabletas masticables, minitabledas (microtabletas).

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen uno o más principios activos, con o sin materiales inertes adecuados conocidos como excipientes. Se producen a través de la compresión de una formulación farmacéutica, en forma de polvo o gránulos o unidades de dosificación menores (por ejemplo, minitables, píldoras) que contienen el quelante de fosfato y determinados excipientes. Sin excipientes, la mayoría de los fármacos e ingredientes farmacéuticos no se pueden comprimir directamente para producir tabletas. Esto se debe principalmente a las malas propiedades de fluidez y cohesividad de la mayoría de los fármacos.

Existe un uso generalizado de las tabletas y la mayoría de las formas farmacéuticas de dosificación se comercializa como tabletas. Los principales motivos de la popularidad de las tabletas y tabletas masticables como una forma de dosificación son la simplicidad de uso, bajo coste y la velocidad de producción. Otros motivos incluyen la estabilidad del producto medicinal, la comodidad del envasado, transporte y dispensación. Para los pacientes o consumidores, las tabletas ofrecen una administración cómoda, facilidad de dosificación precisa, compacidad, portabilidad, sabor más suave y facilidad de administración.

Las tabletas pueden ser lisas, con recubiertas con película o con azúcar, bisecadas, gofradas, estratificadas o de liberación sostenida. Se pueden producir en varios tipos de tamaños, formas y colores. Las tabletas se pueden tragar, masticar o disolver en la cavidad bucal o debajo de la lengua. Se pueden disolver en agua para una aplicación local o tópica.

Otras características deseables de los excipientes y de los ingredientes activos son las siguientes:

- Alta compresibilidad para dar lugar a tabletas fuertes con fuerzas bajas de compresión;
- Distribución estrecha de tamaño de partícula;
- Buenas propiedades de fluidez, que pueden mejorar la fluidez de otros componentes de la fórmula; y
- Cohesividad (para evitar que la tableta se desmenuce durante el procesamiento, transporte y manipulación).

Existen cuatro procesos comercialmente importantes para preparar tabletas comprimidas: la granulación en húmedo seguida por compresión, compresión directa, granulación en seco (golpeado o compactación con rodillo) seguidos por compresión y extrusión (por ejemplo, extrusión en masa fundida) seguidos por compresión. El método de preparación y el tipo de excipientes utilizados se adaptan para proporcionar a la formulación de la tableta las características físicas deseadas que permiten la compresión rápida de las tabletas. Tras la compresión, las tabletas deben cumplir una serie de cualidades como, por ejemplo, apariencia, dureza, tiempo de disgregación, friabilidad, uniformidad de masa, masticabilidad y perfil de disolución. La selección de los rellenos y otros excipientes dependerá de las propiedades químicas y físicas del fármaco, el comportamiento de la mezcla durante el procesamiento y las propiedades de las tabletas finales.

Las propiedades del fármaco, sus formas de dosificación y la economía del funcionamiento determinarán la selección del mejor proceso para el tableteo.

Se puede utilizar el método de granulación en seco en el caso en que uno de los componentes, tanto el fármaco como un excipiente, y/o la mezcla de los mismos, tienen propiedades cohesivas suficientes para ser compactados. El método consiste en el mezclado, golpeado de los ingredientes, compactación, tamizado en seco, lubricación y compresión.

El método de granulación en húmedo se utiliza para convertir la mezcla de polvo en gránulos con propiedades adecuadas de fluidez y cohesividad para el tableteo. El proceso consiste en mezclar los polvos en un granulador de alto cizallamiento seguido por la adición de la solución de granulación bajo cizallamiento a los polvos mezclados para obtener una granulación o en agregar el líquido pulverizándolo en un secador de lecho fluidizado para dar lugar al granulado. La masa húmeda se puede tamizar a través de un tamiz adecuado y se puede secar secándolo en bandeja u otras técnicas de secado adecuadas. Todo el proceso puede incluir pesaje, mezcla de polvo seco, granulación en húmedo, secado, trituración, mezclado, lubricación y compresión.

Normalmente, los polvos de principios activos no tienen suficientes propiedades adhesivas o cohesivas para formar gránulos duros y fuertes. Se suele requerir generalmente un ligante para formar partículas más grandes (gránulos). Los fármacos sensibles al calor y humedad no se pueden fabricar principalmente por granulación en húmedo. La desventaja de esta tecnología de granulación en húmedo es el número de etapas del proceso y el tiempo del procesamiento necesario que se materializa en los costes de fabricación.

La compresión directa se considera el proceso preferido, donde los componentes sólidos se comprimen directamente sin cambiar las propiedades fisicoquímicas del fármaco. El/los ingrediente/s activo/s, los excipientes directamente comprimidos y otras sustancias auxiliares, tales como un antideslizante y lubricante se mezclan en una batidora de recipiente antes de comprimirse para producir tabletas. Las ventajas de la tecnología de compresión directa incluyen, por ejemplo, la uniformidad de la mezcla, las escasas etapas de fabricación involucradas, es decir, el proceso global implica el pesaje de los polvos, mezclado y compresión, por tanto, un coste limitado; erradicación del calor y humedad, descomposición de las partículas principales y estabilidad física.

Los fabricantes farmacéuticos prefieren utilizar técnicas de compresión directa en lugar de métodos de granulación en húmedo o en seco debido al corto tiempo de procesamiento y a las limitadas etapas del proceso dando lugar a un coste ventajoso. Sin embargo, la compresión directa se limita normalmente a casos donde el ingrediente activo tiene características fisicoquímicas aceptables necesarias para formar una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Muchos ingredientes activos no exhiben todas las propiedades necesarias y, por lo tanto, a menudo se deben combinar con excipientes adecuados para permitir la compresión directa. Debido a que cada excipiente añadido a la formulación incrementa el tamaño de la tableta del producto final, los fabricantes a menudo se limitan a utilizar el método de compresión directa en formulaciones que contienen una dosis baja de ingrediente activo por tableta comprimida.

Una forma sólida de dosificación que contiene un fármaco de dosis alta, es decir, el fármaco en sí comprende una parte considerable del peso total de la tableta comprimida, sólo se puede comprimir directamente si el fármaco en sí tiene las características físicas adecuadas, por ejemplo, cohesividad, para ser comprimido directamente. Se considera que la composición farmacéutica reivindicada, que comprende quelantes de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, es un fármaco de dosis alta, es decir, con una dosis alta de oxihidróxido sucroférico por forma de dosis unitaria (por tableta). Las formulaciones de dosis unitaria pueden incluir por encima del 60%, 70%, 80% ó 90% o más en peso del quelante de fosfato por forma de dosis unitaria (por tableta). Una forma de dosis oral única de los quelantes de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, debe contener preferiblemente más de 400 mg, o más de 800 mg, o más de 1000 mg, o más de 1500 mg, o más de 2000 mg o más de 2500 mg de quelante de fosfato. Este fármaco de dosis alta, combinado con sus características físicas bastante malas para la compresión directa, no ha permitido el uso de la tecnología de compresión directa para preparar productos finales con características físicas aceptables. Los quelantes de fosfato son relativamente inestables en presencia de agua libre (o tienen pobre estabilidad microbiana), un factor que no favorece el uso de la tecnología de granulación en húmedo (la gran cantidad de quelante de fosfato en una formulación de dosis única adecuada requeriría demasiado agua).

Las tabletas que se han utilizado anteriormente, que comprenden oxihidróxido sucroférico, tales como las descritas en la solicitud de patente WO2009/062993, sólo cumplieron parcialmente las características físicas esperadas, por ejemplo, todavía tienen pendientes cuestiones potenciales de cohesividad. Estas tabletas se podían romper más fácilmente y no tenían todavía una friabilidad o dureza o compresibilidad o masticabilidad o tiempo de disgregación o perfil de disolución aceptables.

Debido a que los pacientes, que sufren de desequilibrio de los niveles de fosfato (por ejemplo, los pacientes con ERC (Enfermedad Renal Crónica) que están en diálisis), necesitan la administración de varias dosis orales al día durante meses o años, existe una clara necesidad de mejorar las formas de dosis oral, por ejemplo, mejorar las características físicas.

Si no se indica lo contrario, todos los porcentajes (%) en peso (p/p) a lo largo de esta descripción se expresan en relación con el peso total de la composición farmacéutica (composición seca).

Otra limitación de la compresión directa, como un método de fabricación de tabletas, es el tamaño potencial de las tabletas comprimidas. La cantidad de excipientes necesaria para la granulación en húmedo es menor que la necesaria para la compresión directa, puesto que el proceso de granulación en húmedo contribuye a las propiedades físicas deseadas de la tableta. Por lo tanto, si la cantidad de ingrediente activo es alta, un formulador farmacéutico puede optar por granular en húmedo el ingrediente activo con otros excipientes para obtener una tableta con tamaño aceptable con la cantidad deseada de ingrediente activo. Conforme a lo descrito en el presente documento, los quelantes de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, se administran preferiblemente a los pacientes en forma de dosis única, en donde dicha forma de dosificación contiene una carga elevada de fármaco de quelante de fosfato. Asimismo, debido al comportamiento de los quelantes de fosfato reivindicados en presencia de agua, es deseable realizar la compresión directa de las tabletas que contengan dosis altas de quelantes de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico. Por lo tanto, existen fuertes barreras técnicas que es preciso vencer para fabricar tabletas comprimidas de gran tamaño (o directamente comprimidas) que exhiban friabilidad, dureza, masticabilidad, cohesividad, tiempo de disgregación y perfil de disolución aceptables.

Dependiendo del uso previsto de la tableta, es decir, si es para deglución intacta o disgregación rápida (en la cavidad bucal o en una pequeña cantidad de líquido antes de su ingestión) o para masticarse, tal como por ejemplo una tableta masticable, se pueden añadir si se desea normalmente excipientes, tales como disgregantes, superdisgregantes, agentes deslizantes, lubricantes, coadyuvantes para la compresión quelante y similares. La tableta se puede recubrir o no, conforme a las necesidades o deseos farmacéuticos. De este modo, la composición farmacéutica de la presente invención incluye cualquier forma de dosificación adecuada para la administración oral y, en particular, puede incluir tabletas (preferiblemente tabletas directamente comprimidas o píldoras, tanto en una forma para deglución intacta (por ejemplo, también con recubrimiento pelicular) como en una forma capaz de disgregarse rápidamente (tanto en la cavidad bucal tras la ingestión como en una pequeña cantidad de líquido antes de su ingestión), incluyendo formas masticables, minitables, polvos secos, gránulos, cápsulas o sobres que contengan esos gránulos o minitables (microtabletas), obleas, pastillas para chupar, y similares. Si es necesario, la forma de deglución intacta puede tener también recubrimiento pelicular. La composición farmacéutica de la presente invención incluye también polvos o gránulos que se pueden comprimir o compactar para formar tabletas.

Las formas de dosificación preferidas incluyen tabletas, tanto en una forma para su deglución intacta (por ejemplo, con recubrimiento pelicular) como en una forma masticable. En el caso de las formas de dosificación para la administración oral, si se desea recubrimiento pelicular, éstas se tragan intactas y la disgregación tiene lugar en el estómago o/y otras partes del intestino, tras lo cual el agente activo se libera para que el fosfato se absorba para reducir su captación sistémica.

Con las formulaciones, composiciones y tabletas farmacéuticas reivindicadas en el presente documento, la administración puede ser tan mínima como de 3 a 4 dosis únicas al día.

Conforme a lo descrito en el presente documento, el quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico se administra preferiblemente a los pacientes en la forma de dosis única por administración, en donde dicha forma de dosificación contiene una carga elevada de quelante de fosfato, es decir, más de 400 mg o más u 800 mg o más de 1000 mg o más de 2000 o más de 2500 mg de quelantes de fosfato, preferiblemente entre 1500 y 3000 mg o entre 2000 y 3000 mg de quelantes de fosfato. Dependiendo de la carga del Ingrediente Activo Farmacéutico (IAF: API), la selección de la forma sólida de dosificación adecuada está limitada. Las opciones más comunes para producir formas de dosis unitaria con alto contenido de principio activo son: sobres rellenos de polvo/gránulos/minitables, tabletas efervescentes o tabletas masticables. Las tabletas masticables presentan la ventaja de ser más flexibles puesto que no necesitan agua y por el hecho de que la medicación se puede tomar más discretamente, es decir, en el trabajo, cuando se viaja o en situaciones sociales. Además, evitar la ingesta adicional de agua es una ventaja para el grupo de pacientes con ERC (Enfermedad Renal Crónica). También, las investigaciones indican que los pacientes prefieren tomar una dosis única, como por ejemplo una tableta por administración, en lugar de dosis múltiples, como sería necesario con las tabletas masticables o con las tabletas de menor tamaño para medicaciones de dosis altas. Sin embargo, la resistencia mecánica de las tabletas masticables puede ser preocupante con respecto a daños producidos en los dientes o en las articulaciones mandibulares debidos a la masticación de tabletas con propiedades mecánicas inadecuadas. Dado que los pacientes con ERC tienen que masticar varias tabletas al día durante meses o años, la masticabilidad de las tabletas es crucial. Se aplicaron varios procedimientos de evaluación y métodos adicionales con el propósito de conseguir una evaluación significativa de la masticabilidad de las tabletas y de confirmar la idoneidad de las formulaciones/tabletas seleccionadas de quelantes de fosfato desde la perspectiva de la masticabilidad.

En la presente invención, las "composiciones farmacéuticas" comprenden un compuesto quelante de fosfato como ingrediente activo (preferiblemente uno, dos o tres) y preferiblemente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser en forma de tableta (comprimido en tableta, preferiblemente tabletas de una sola capa, de doble capa o de tres capas) o tabletas recubiertas.

En la presente invención, el término "gránulos" incluye también microgránulos. Los gránulos se pueden procesar de nuevo en tabletas, minitables, tabletas masticables.

En la presente invención, el término "tableta" abarca cualquier tipo de tableta que resulta de la compactación o compactación de polvos, gránulos (obtenidos por granulación en húmedo o en seco, tableteado, extrusión por fusión), minitables, microgránulos, píldoras, pero se refiere preferiblemente a tabletas directamente comprimidas.

En la presente invención, el término "comprimido" abarca cualquier proceso de compactación física que da lugar a unidades sólidas de dosificación.

En la presente invención, el término "formulaciones farmacéuticas (o formulaciones)" abarca una mezcla de ingredientes activos (preferiblemente uno, dos o tres) y excipientes farmacéuticamente aceptables, que se encuentran en una forma adaptada a la preparación/fabricación de productos farmacéuticos (por ejemplo, composición farmacéutica). En la presente descripción, se prefiere utilizar polvos o gránulos adaptados a la compactación o compresión o compresión directa para formar tabletas.

También se describe para proporcionar quelantes de fosfato, conforme a lo descrito más adelante en este documento, en la forma de formulación farmacéutica, preferiblemente en la forma de un polvo suelto, cohesivo (formulación en polvo) capaz de comprimirse o comprimirse directamente para formar una tablea.

También se describe para proporcionar un quelante de fosfato, conforme a lo descrito más adelante en este documento, en la forma de una formulación farmacéutica, preferiblemente en la forma de gránulos para tableteado (obtenidos por granulación en húmedo o en seco o extrusión por fusión), que se pueden mezclar con excipientes adicionales, capaces de ser compactados, comprimidos o comprimidos directamente para formar una tableta.

Otro objetivo adicional de la invención es proporcionar una tableta de quelante de fosfato comprimida (o directamente comprimida) en forma de dosis unitaria, que tenga un perfil de disolución aceptable, así como niveles aceptables de dureza y resistencia a desprenderse, así como perfiles aceptables de friabilidad y masticabilidad, así como tiempo de disgregación rápido.

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar una tableta de quelante de fosfato comprimida (o preferiblemente directamente comprimida), que sea una tablea con disgregación rápida (en la cavidad bucal o en una pequeña cantidad de líquido antes de su ingestión) como, por ejemplo, tabletas masticables o minitables.

Otra descripción adicional es proporcionar un proceso para preparar una tableta de quelante de fosfato directamente comprimida en formas de dosis unitaria.

5 La presente descripción también proporciona una composición de quelante de fosfato de partículas sueltas de tableteado en la forma de un polvo para tableteado (que comprende preferiblemente al menos un excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, conforme a lo descrito más adelante en el presente documento), que es capaz de comprimirse, o de comprimirse directamente en una tableta con una dureza, friabilidad, masticabilidad, tiempo de disgregación rápido y patrón de disolución aceptables.

### Descripción detallada

10 Durante el desarrollo de las composiciones farmacéuticas descritas en el documento presente, el solicitante ha descubierto que es especialmente ventajoso utilizar una composición farmacéutica, en forma de una tableta, preferiblemente una tableta comprimida, que comprende un quelante de fosfato, donde dicho quelante de fosfato comprende partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula, en donde al menos el 40% de las partículas tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de 4 a 200  $\mu\text{m}$ .

15 i) Las partículas del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico tienen una distribución de tamaño de partícula con partículas dentro del intervalo de 4 a 200  $\mu\text{m}$ , en donde preferiblemente al menos el 40% (en volumen) de las partículas tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de 4 a 200  $\mu\text{m}$  y,

ii) las partículas del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico tienen un  $d_{50}$ , en la distribución de tamaño de partícula, que está dentro del intervalo de 40  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente 40  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$ , ó 42  $\mu\text{m}$  a 75  $\mu\text{m}$ .

Preferiblemente,

20 iii) la dureza de las tabletas está entre 70 y 250 N u 85 y 250 N u 85 y 200 N ó 70 y 200 N u 80 y 200 N, y/o

iv) la friabilidad de la tableta está entre 0% y 7% o entre 0.05% y 7%, y/o

v) el tiempo de disgregación de la tableta es menor de 30 minutos, preferiblemente entre 5 y 20 minutos, y/o

vi) El diámetro de la tableta está entre 15 mm y 30 mm, el peso de la tableta está entre 2000 mg y 3000 mg y el grosor de la tableta está entre 4.5 mm y 7.5 mm.

25 En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de una tableta farmacéutica comprimida, preferiblemente una tableta comprimida directamente, que comprende un quelante de fosfato, conforme a lo definido en las reivindicaciones. Dicho oxihidróxido sucroférico, quelante de fosfato, tiene propiedades físicas desfavorables para convertirse en una tableta farmacéutica comprimida aceptable, preferiblemente una tableta farmacéutica directamente comprimida. Estas propiedades físicas desfavorables pueden ser, por ejemplo,  
30 voluminosidad, pegajosidad, esponjosidad y similares. Durante el desarrollo de las composiciones farmacéuticas y de las tabletas descritas en este documento, el solicitante ha descubierto que las propiedades de procesamiento o las propiedades físicas de la formulación farmacéutica, tales como higroscopicidad, fluidez, voluminosidad, esponjosidad, mejoran de forma inesperada si las partículas que comprenden un quelante de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, tienen una distribución de tamaño de partícula en donde al menos el 40%, o al menos el 60%, o al menos el 80%, o al menos el 90% en volumen está dentro del intervalo de 4 a 200  $\mu\text{m}$  (preferiblemente dentro del intervalo de 5 a 160  $\mu\text{m}$ ) y un  $d_{50}$  (relacionado con el volumen de las partículas), en la distribución de tamaño de partícula,  
35 dentro del intervalo de 40  $\mu\text{m}$  a 108  $\mu\text{m}$  o 40  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente de 40  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$  (preferiblemente dentro del intervalo de 42  $\mu\text{m}$  a 75  $\mu\text{m}$ ). El solicitante también ha descubierto sorprendentemente que las tabletas presentan mejores características físicas, tales como solubilidad, friabilidad, higroscopicidad, dureza, compresibilidad,  
40 masticabilidad o disgregación.

Otra ventaja adicional inesperada de la distribución seleccionada de tamaño de partícula es la posibilidad de incrementar la fuerza de compresión durante el proceso de tableteado, sin ninguna alteración (excepto la dureza) de las propiedades físicas de la tableta pero, con la posibilidad de incrementar la dureza de la tableta hasta el intervalo de dureza objetivo.

45 En una primera realización preferida (a), la presente invención se refiere a tabletas comprimidas, preferiblemente tabletas farmacéuticas directamente comprimidas, conforme a lo definido en la reivindicación 1, en donde al menos el 40%, preferiblemente el 60%, más preferiblemente el 80%, incluso más preferiblemente el 90% (en volumen) de las partículas, de la distribución de tamaño de partícula del quelante de fosfato en la tableta, está entre 4 y 200  $\mu\text{m}$  o entre 5 y 160  $\mu\text{m}$  o entre 21 y 160  $\mu\text{m}$ .

50 En una segunda realización preferida (b), la presente invención se refiere a tabletas comprimidas, preferiblemente tabletas farmacéuticas directamente comprimidas, conforme a lo definido en la reivindicación 1, en donde el polvo que se comprime contiene partículas que comprenden un quelante de fosfato (las partículas de quelante de fosfato), especialmente oxihidróxido sucroférico, y al menos otro excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, y en donde las partículas de quelante de fosfato tienen un  $d_{50}$  (en volumen), en la distribución de tamaño de partícula, dentro del

intervalo de 40  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente de 40  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$  o preferiblemente dentro del intervalo de 42  $\mu\text{m}$  a 75  $\mu\text{m}$ .

5 En una tercera realización preferida (c), la presente invención se refiere a tabletas comprimidas, preferiblemente tabletas farmacéuticas directamente comprimidas, conforme a lo definido en en la reivindicación 1, en donde la dispersión contiene partículas de oxihidróxido sucroférico y al menos otro excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, y en donde:

i) al menos el 40%, preferiblemente el 60%, más preferiblemente el 80%, incluso más preferiblemente el 90% (en volumen) de las partículas, de la distribución de tamaño de partícula del quelante de fosfato, está entre 4 y 200  $\mu\text{m}$  o entre 5 y 160  $\mu\text{m}$  o entre 21 y 160 $\mu\text{m}$ , y

10 ii) las partículas del quelante de fosfato tienen un d50 (en volumen), en la distribución de tamaño de partícula, entre 40  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o preferiblemente entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ , y preferiblemente

iii) la dureza de las tabletas está entre 70 y 250 N, y/o

iv) la friabilidad de las tabletas está entre 0% y 7% o entre 0.05% y 7%, y/o

v) el tiempo de disgregación de la tableta es menor de 30 minutos, preferiblemente entre 5 y 20 minutos, y/o

15 vi) El diámetro de la tableta está entre 16 mm y 30 mm, el peso de la tableta está entre 1500 mg y 3000 mg (preferiblemente entre 2000 y 3000 mg), y el grosor de la tableta está entre 4.5 mm y 7.5 mm, y/o

vii) la tableta contiene entre 1500 mg y 3000 mg de oxihidróxido sucroférico.

20 En una cuarta realización preferida (d), la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, conforme a lo definido en la reivindicación 1, que contiene partículas de oxihidróxido sucroférico y al menos otro excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, y en donde las partículas de quelante de fosfato tienen un d50, en la distribución de tamaño de partícula, entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ , en donde el d50 se refiere al volumen de las partículas.

25 En una quinta realización preferida (e), la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, conforme a lo definido en la reivindicación 1, que contiene partículas de oxihidróxido sucroférico, y al menos otro excipiente adicional farmacéuticamente aceptable en donde al menos el 40%, preferiblemente al menos el 60%, o preferiblemente al menos el 80% o al menos el 90% (en volumen), de la distribución de tamaño de partícula de la formulación o composición, está entre 4 y 200  $\mu\text{m}$  o entre 5 y 160  $\mu\text{m}$  o entre 21 y 160 $\mu\text{m}$ .

30 El término "en donde al menos el 40%, preferiblemente al menos el 60%, o al menos el 80% o al menos el 90%" significa que al menos el 40%, preferiblemente al menos el 60%, o al menos el 80%, o al menos el 90% de las partículas (partículas de quelante de fosfato) tienen dicho tamaño, es decir, pertenecen a dicho intervalo de tamaño. Los porcentajes son % en volumen.

El término "distribución de tamaño de partícula de d50" significa que el 50% (en volumen) de las partículas tienen un tamaño de partícula por encima o por debajo del valor definido de d50 expresado en  $\mu\text{m}$ .

35 El término "distribución del tamaño de partícula de d10" significa que el 10% (en volumen) de las partículas tienen un tamaño de partícula por debajo del valor definido de d10 expresado en  $\mu\text{m}$ .

El término "distribución del tamaño de partícula de d90" significa que el 90% (en volumen) de las partículas tienen un tamaño de partícula por debajo del valor definido de d90 expresado en  $\mu\text{m}$ .

Estos valores d hacen referencia en particular al volumen de partículas acumulativo en la curva de distribución de partículas.

40 La combinación de los parámetros de la tercera realización (c) descrita anteriormente proporciona tabletas comprimidas, preferiblemente tabletas directamente comprimidas, con características físicas particularmente mejores conforme a lo definido anteriormente en este documento.

45 De este modo, la presente invención también se refiere a tabletas comprimidas (por ejemplo, tableta masticable), preferiblemente tabletas directamente comprimidas, que contienen partículas de oxihidróxido sucroférico y al menos otro excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, y en donde:

i) al menos el 40%, preferiblemente al menos el 60%, o preferiblemente al menos el 80% o al menos el 90% (en volumen) de las partículas de la distribución de tamaño de partícula del quelante de fosfato en la tableta está entre 4 y 200  $\mu\text{m}$  o entre 5 y 160  $\mu\text{m}$  o entre 21 y 160  $\mu\text{m}$ , y



- ii) las partículas de quelante de fosfato tienen un d50 (especialmente en volumen), en la distribución de tamaño de partícula, entre 40 µm y 100 µm, o preferiblemente entre 40 µm y 80 µm o entre 42 µm y 75 µm, y preferiblemente una o más de los rasgos siguientes:
- iii) la dureza de las tabletas está entre 70 y 250 N,
- 5 iv) la friabilidad de las tabletas está entre 0% y 7% o entre 0.05% y 7%,
- v) el tiempo de disgregación de las tabletas es menor de 30 minutos, preferiblemente está entre 5 y 20 minutos,
- vi) el diámetro de la tableta está entre 16 mm y 30 mm, el peso de la tableta está entre 2000 mg y 3000 mg y el grosor de la tableta está entre 4.5 mm y 7.5 mm.
- 10 vii) la tableta contiene entre 1500 mg y 3000 mg del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico.

En una realización adicional, esta invención se refiere a cualquier tableta comprimida descrita en el presente documento, en donde la dureza de las tabletas es entre 85 y 250 N o entre 70 y 200 N o entre 85 y 200 N, o entre 85 y 200 N o entre 80 y 200 N o entre 100 y 230 N.

15 En una realización preferida, esta invención se refiere a cualquier tableta comprimida descrita en el presente documento, preferiblemente tabletas farmacéuticas directamente comprimidas, preferiblemente tabletas masticables.

En una realización preferida, esta invención se refiere a una tableta masticable, conforme a lo descrito anteriormente en este documento, en donde; i) el quelante de fosfato es oxihidróxido sucroférico, y ii) la tableta contiene entre 1500 mg y 3500 mg o entre 2000 y 3000 mg de oxihidróxido sucroférico.

20 Preferiblemente, las partículas de quelante de fosfato de la formulación o tabletas, especialmente las partículas del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico, conforme a lo descrito anteriormente en este documento, representan más del 65% del contenido total de la tableta (peso total de la tableta), preferiblemente más del 80% o más del 90% o incluso más del 95% del contenido total de las tabletas (en peso sobre la base del peso seco) o de la formulación.

En una realización preferida, la tableta comprende más del 65%, o más del 80%, o más del 90%, o más del 95%, o más del 98% de partículas de oxihidróxido sucroférico, en peso sobre la base del peso seco.

25 Conforme a lo descrito anteriormente, el quelante de fosfato preferido que se debe utilizar en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprende oxihidróxido de hierro (III) polinuclear estabilizado con sacarosa y almidones (conocido como oxihidróxido sucroférico o PA21), o un oxihidróxido de hierro-β (III) polinuclear estabilizado con sacarosa y almidones (conocido como oxihidróxido sucroférico o PA21). Por consiguiente, las partículas de oxihidróxido sucroférico, es decir, que consisten esencialmente en oxihidróxido de hierro (III) polinuclear, sacarosa y almidones, tienen una distribución de tamaño de partícula, en donde al menos el 40%, o al menos el 60%, o al menos el 80%, o al menos el 90% está dentro del intervalo de 4 a 200 µm (preferiblemente dentro del intervalo de 5 a 160 µm) y/o un d50 (relacionado con el volumen de partículas), en la distribución de tamaño de partícula, dentro del intervalo de 30 µm a 120 µm o de 35 µm a 110 µm o de 40 µm a 108 µm o de 40 µm a 100 µm, o preferiblemente de 40 µm a 80 µm (preferiblemente dentro del intervalo de 42 µm a 75 µm). Una mezcla especialmente preferida de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y almidones comprende entre 25 y 40% en peso de oxihidróxido de hierro (III), entre 25 y 40% en peso de sacarosa y entre 25 y 40% en peso de almidones, en base al peso seco total (es decir, 100% en peso) de las partículas de quelante de fosfato de dicha mezcla. Una mezcla particularmente preferida de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y almidón comprende entre 30 y 35% en peso de oxihidróxido de hierro (III), entre 30 y 35% en peso de sacarosa y entre 30 y 35% en peso de almidones en base al peso seco total (es decir, 100% en peso) de las partículas de quelante de fosfato de dicha mezcla, y el oxihidróxido de hierro (III) comprende preferiblemente oxihidróxido de hierro-β (III).

Por consiguiente, las partículas del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico conforme a lo descrito en este documento son las partículas de ingrediente activo preferidas (es decir, partículas de oxihidróxido de hierro (III) polinuclear estabilizado con sacarosa y almidones), antes de mezclar tales partículas con otros excipientes. Preferiblemente, las partículas de oxihidróxido sucroférico comprenden más del 95% o incluso más del 98% de oxihidróxido sucroférico, en peso sobre la base del peso seco de las partículas (es decir, de las partículas de principio activo de mezclarse con excipientes adicionales). Preferiblemente, no debería estar presente más del 2% al 5% de subproductos o impurezas resultantes del proceso de fabricación en las partículas de oxihidróxido sucroférico (por ejemplo, cloruro sódico, etc.). Las partículas de ingrediente activo se pueden denominar también partículas de principio activo (PA).

Preferiblemente, las partículas de quelante de fosfato de las tabletas o composiciones farmacéuticas, especialmente las partículas del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico, representan más del 65%, preferiblemente más del 80%, o preferiblemente más del 90%, o incluso más del 95% del peso total de la tableta o de la formulación (en peso sobre la base del peso seco).

Las partículas de oxihidróxido sucroférico se pueden producir a través del secado por pulverización u otro proceso alternativo de incremento de tamaño bien conocido en la técnica como, por ejemplo, granulación, compresión directa etc., microgranulación.

5 Preferiblemente, las partículas de oxihidróxido sucroférico comprenden más del 65% de oxihidróxido sucroférico, preferiblemente más del 80% o preferiblemente más del 90% o incluso más del 95% o incluso más del 98% de oxihidróxido sucroférico, en peso sobre la base del peso seco. En otra realización adicional, las invenciones se refieren a las tabletas o composiciones farmacéuticas descritas en este documento, en donde la forma de dosis oral única del quelante de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, debe contener preferiblemente más de 400 mg, o más de 800 mg o más o 1000 mg o más de 1500 mg o más o 2000 mg o más o 3000 mg de quelante de fosfato.

10 En una realización adicional, la invención se refiere a las tabletas o composiciones farmacéuticas descritas en este documento, en donde la forma de dosificación oral única de quelante de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, contiene entre 800 mg y 3500 mg de oxihidróxido sucroférico, o entre 1500 mg y 3500 mg de oxihidróxido sucroférico, o entre 1500 mg y 3000 mg de oxihidróxido sucroférico, o entre 2000 mg y 3000 mg de oxihidróxido sucroférico

15 La invención también se refiere a las tabletas descritas en este documento, en donde las partículas de quelante de fosfato tienen un d<sub>50</sub>, en la distribución de tamaño de partícula, entre 40 µm y 80 µm, y en donde al menos el 60%, más preferiblemente al menos el 80% (en volumen) de las partículas de la distribución de tamaño de partícula del quelante de fosfato en la tableta es entre 4 y 200 µm o entre 5 y 160 µm o entre 21 y 160 µm.

20 Se ha descubierto que la distribución del tamaño de partícula seleccionada del quelante de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, es particularmente importante para permitir la compactación de las tabletas descritas anteriormente en este documento, entre otras ventajas.

25 En una realización preferida, el quelante de fosfato de acuerdo con la presente invención es un quelante de fosfato a base de oxihidróxido de hierro (III) polinuclear estabilizado con sacarosa, que incluye un oxihidróxido de hierro (III) polinuclear estabilizado con sacarosa y uno o más almidones, incluyendo almidones naturales (almidón de patata, almidón de maíz, etc.) y almidones procesados como por ejemplo almidones pregelatinizados.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende partículas de oxihidróxido sucroférico y opcionalmente al menos otro excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, en donde:

30 i) al menos el 40%, o al menos el 60%, al menos el 80%, o al menos el 90% (en volumen) de las partículas de oxihidróxido sucroférico, de la distribución de tamaño de partícula, es entre 4 y 200 µm o entre 5 y 160 µm o entre 21 y 160 µm,

ii) las partículas de oxihidróxido sucroférico tienen un d<sub>50</sub> (en volumen), en la distribución de tamaño de partícula, entre 40 y 100 µm, o preferiblemente entre 40 y 80 µm,

35 iii) el oxihidróxido sucroférico, conforme a lo descrito anteriormente, representa más del 80% o más del 90% o más del 95% o más del 97% de las partículas de oxihidróxido sucroférico, en peso sobre la base del peso seco.

40 Si hay excipientes adicionales, además de las partículas de quelante de fosfato, la distribución de tamaño de partícula de los excipientes adicionales seleccionados, comprimidos en la formulación farmacéutica o en una composición farmacéutica o tabletas, es similar a la distribución de tamaño de partícula de las partículas de quelante de fosfato, preferiblemente partículas de oxihidróxido sucroférico. El término "similar" significa que la distribución de tamaño de partícula de los excipientes en la tableta comprende partículas en el intervalo de 5 a 400 µm o entre 5 y 300 µm, preferiblemente entre 1 y 200 µm. Preferiblemente, al menos el 40% o al menos el 60%, al menos el 80% o al menos el 90% (en volumen) de las partículas de excipiente está dentro del intervalo de 5 a 400 µm, o entre 5 y 300 µm, preferiblemente entre 1 y 200 µm.

45 Los excipientes preferidos, con una distribución de tamaño de partícula adaptada, se pueden seleccionar utilizando, por ejemplo, el "Handbook of Pharmaceutical Excipients (6ª edición), editado por: Raymond C Rowe-Publicado por: Science and Practice".

50 El tamaño de partícula de los quelantes de fosfato, como por ejemplo el tamaño de partícula del oxihidróxido sucroférico, se puede controlar con cristalización, secado, preferiblemente secado por pulverización, compactación y/o trituración/tamizado (ejemplos no limitantes se describen más adelante). La producción de la distribución de tamaño de partícula deseada se conoce bien y se ha descrito en la técnica como, por ejemplo, en "Pharmaceutical dosage forms: volumen 2, 2ª edición, editado por: H. A. Lieberman, L. Lachman, J. B. Schwartz (Capítulo 3: SIZE REDUCTION)". De acuerdo con la presente invención, la distribución de tamaño de partícula deseada, en particular para las partículas de oxihidróxido sucroférico preferiblemente utilizadas, se obtiene a través de un proceso de secado por pulverización, que comprende la etapa de secar por pulverización una suspensión acuosa de las partículas de quelante de fosfato (que se están comprimiendo a partir de una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa,

almidones, en el caso del oxihidróxido sucroférico preferido) en donde la suspensión acuosa de las partículas de quelante de fosfato se someten a atomización antes del secado por pulverización. La atomización del alimento se puede conseguir generalmente con dispositivos de comida básicos del tipo de boquilla de un solo fluido o de presión, del tipo de boquilla de dos fluidos o neumática, y del tipo centrífugo (disco giratorio). En la presente invención, la atomización se realiza preferiblemente con un atomizador de tipo centrífugo (disco giratorio). La atomización centrífuga consigue la dispersión por fuerza centrífuga, el filtrado del alimento siendo bombeado al disco giratorio. En la presente invención en particular, se encontró que el secado por pulverización, en una planta de secado por pulverización anhídrido tipo SCR (Secado convectivo de residuos) (CSD) N° 73, dio lugar a un proceso de secado adecuado. Para la atomización de la suspensión acuosa concentrada de PA21, se puede utilizar un atomizador centrífugo CE 250, que se atomiza introduciendo el alimento líquido en un disco giratorio de alta velocidad. Con el atomizador giratorio, se puede ajustar la velocidad del disco giratorio y, de ese modo, el tamaño de partícula mejor que con una boquilla. Además, la atomización rotativa es más adecuada para secadores por pulverización más cortos. El polvo recibido del proceso de secado por pulverización debería tener una fluidez buena y el tamaño de partícula del producto seco no debería ser demasiado pequeño. Con el atomizador rotativo, el tamaño de partícula puede ajustarse en particular variando la velocidad del disco giratorio. La velocidad del disco giratorio del atomizador define el tamaño de las gotas que caen en la cámara de secado del secador por pulverización. El tamaño de las gotas influye en el tamaño de partícula del polvo secado así como su pérdida durante el secado. Una mayor velocidad del disco giratorio produce gotas más pequeñas dando lugar a un menor tamaño de partícula del polvo secado y una menor pérdida durante el secado, ya que la gota más pequeña contiene menos agua que se evapora más rápido durante su trayecto por la cámara de secado. Dado que la correlación entre la velocidad del disco giratorio y el tamaño de las partículas depende de la geometría de la cámara, se debe adaptar a cada planta individual. Para la geometría de la planta preferida de secado por pulverización Anhídrido tipo SCR (Secado convectivo de residuos) (CSD) N° 73 utilizada, se encontró que la velocidad de disco giratorio de entre 12000 y 20000 rpm era adecuada para lograr la distribución de tamaño de partícula deseada. La temperatura de entrada del aire define la energía de secado que se alcanza en el secador por pulverización. Junto con el flujo del gas de entrada, define la capacidad del secado. El flujo del gas de entrada se mantuvo constante en alrededor de  $1.9 \times 10^4 \text{ m}^3/\text{h}$ . Se encontró que la temperatura de entrada era adecuada dentro del intervalo de 130-180°C para la planta de secado por pulverización Anhídrido tipo SCR (Secado convectivo de residuos) (CSD) N° 73.

Se puede obtener la distribución de tamaño de partícula deseada, en particular de las partículas de oxihidróxido sucroférico utilizadas, a partir de cualquier forma de quelante de fosfato, especialmente a partir de cualquier forma fisicoquímica de oxihidróxido sucroférico (por ejemplo, diferentes estructuras secundarias tales como formas amorfas o cristalinas).

Se han estudiado múltiples tamaños de partícula y se ha descubierto que los intervalos de tamaño específicos descritos en este documento proporcionan resultados inesperadamente buenos para la compresión, preferiblemente para la compresión directa, y especialmente para tabletas masticables.

Se pueden medir las distribuciones de tamaño de partícula utilizando el análisis de tamizado o la difracción láser (Norma Internacional ISO 13320-1) o la zona de detección electrónica, bloqueo de luz, sedimentación o microscopía, que son procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. El tamizado es uno de los métodos más antiguos para clasificar polvos por distribución de tamaño de partícula. Otro método adicional incluye la determinación de la distribución de tamaño de partícula en volumen con TEM (ver, por ejemplo, la FICHA TÉCNICA 106 de Clariant Analytical Services-TEM-Partikelgröße). Dichos métodos se conocen bien y se describen en la técnica, al igual que en cualquier libro de texto de química analítica o a través de la publicación USP-NF (2004 - Capítulo 786 - (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md.) de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) que describe los estándares exigibles de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Las técnicas utilizadas se describen, por ejemplo, en: "Pharmaceutical dosage forms": Volumen 2, 2ª edición, Editor: H. A. Lieberman, L. Lachman, JB Schwartz, que es un buen ejemplo. También menciona (página 187) métodos adicionales: Zona de detección electrónica, bloqueo de luz, permeabilidad del aire, sedimentación en gas o líquido. Sin embargo, los valores de las distribuciones de tamaño de partícula utilizados en la presente invención se suelen obtener generalmente con las tecnologías analíticas de difracción láser (véase, por ejemplo, <http://pharmazie-lehrbuch.de/kapitel/3-1.pdf>). Más específicamente, las distribuciones de tamaño de partícula se obtienen, de acuerdo con la invención, con un Analizador de Tamaño de Partícula por Difracción Láser LS 13 320 de Beckmann Coulter que se basa de ese modo en particular en el "Manual de Instrucciones PN B05577AB (octubre de 2011) del Analizador de Tamaño de Partícula por Difracción Láser LS 13 320" correspondiente, utilizando en particular la teoría completa de Mie. Estas tecnologías analíticas de difracción láser producen distribuciones ponderadas por volumen. Aquí, la contribución de cada partícula en la distribución se relaciona con el volumen de esa partícula (equivalente a la masa si la densidad es uniforme), es decir, la contribución relativa será proporcional al tamaño. Más específicamente, la distribución de tamaño de partícula (DTP: PSD), de acuerdo con la presente invención, se lleva a cabo con una muestra de 20 g de quelante de fosfato que se analiza con un analizador de tamaño de partícula láser LS de Beckman Coulter equipado con un sistema de polvo seco. Se aplica un período de funcionamiento de alrededor de 33.02 cm (13 pulgadas) y una proporción de sombreado del 4%. La DTP (PSD) se calcula a partir de la distribución de tamaño de tamaño reducido en porcentaje acumulativo utilizando un programa informático. En el ejemplo 4 que figura más adelante se muestran más detalles.

5 El grosor de la tableta se puede medir usando una regla, un calibrador vernier, un tornillo-calibrador o cualquier método electrónico para medir dimensiones. Tales métodos se conocen bien y se describen en la técnica, al igual que en cualquier libro de texto de química analítica o a través de la publicación USP-NF (2004) de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) que describe los estándares exigibles de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos.

10 La invención proporciona en particular una tableta comprimida o tableta directamente comprimida, especialmente tableta masticable, que es capaz de disgregarse en agua en un periodo menor de 30 minutos, o preferiblemente entre 5 y 25 minutos, para proporcionar una dispersión que es capaz de pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 710  $\mu\text{m}$ , de acuerdo con el ensayo de la Farmacopea Británica para tabletas dispersables definido en el presente documento.

Preferiblemente, el tiempo de disgregación de una tableta, de acuerdo con la invención, es menos de 20 minutos, más preferiblemente menos de 18 minutos y lo más preferiblemente menos de 20 minutos, aún más preferiblemente entre 12 y 20 minutos.

15 Además, los tiempos de disgregación y las dispersiones relativamente finas obtenidos con las tabletas, de acuerdo con la invención también son ventajosos, con respecto a las capacidades de absorción del fosfato. Por lo tanto, las tabletas, de acuerdo con la invención, pueden presentarse para su disgregación en agua o en la cavidad bucal como tabletas masticables y también para tragarse directamente. Las tabletas que, de acuerdo con la invención, están destinadas a tragarse, suelen tener preferiblemente recubrimiento pelicular para facilitar su aplicación.

20 También se describe el uso de partículas que comprenden un quelante de fosfato, especialmente partículas que comprenden oxihidróxido sucoférico, para la preparación de una composición farmacéutica, en particular una tableta comprimida o comprimida de forma directa, en donde al menos el 40%, preferiblemente el 60%, lo más preferiblemente el 80% e incluso más preferiblemente el 90% (en volumen) de las partículas, especialmente de las partículas de oxihidróxido sucoférico, de la distribución de tamaño de partícula es entre 4 y 200  $\mu\text{m}$  o preferiblemente entre 5 y 160  $\mu\text{m}$  o entre 21 y 160  $\mu\text{m}$ .

25 También se describe el uso de partículas que comprenden un quelante de fosfato, especialmente partículas que contienen oxihidróxido sucoférico, para la preparación de una tableta comprimida o directamente comprimida, en donde el quelante de fosfato tiene un d50 en la distribución de tamaño de partícula de entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ .

30 También se describe el uso de partículas que comprenden un quelante de fosfato, especialmente oxihidróxido sucoférico, para la preparación de una composición farmacéutica o una tableta comprimida o directamente comprimida, en donde:

i) el quelante de fosfato tiene un d50 en la distribución de tamaño de partícula de entre 40  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ , y/o

35 ii) al menos el 40%, preferiblemente el 60%, lo más preferiblemente el 80%, incluso más preferiblemente el 90% (en volumen) de las partículas de oxihidróxido sucoférico tiene un tamaño de partícula de la distribución de tamaño de partícula de entre 4 y 200  $\mu\text{m}$  o preferiblemente entre 5 y 160  $\mu\text{m}$  o entre 21 y 160  $\mu\text{m}$ .

40 En otra descripción adicional, la composición farmacéutica está en la forma de un polvo o gránulos que se puede mezclar adicionalmente con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente en la forma de un polvo, si la formulación farmacéutica se comprime directamente para formar una tableta o se utiliza para granulación.

En una realización preferida, la formulación farmacéutica utilizada contiene preferiblemente un lubricante, que es preferiblemente estearato de magnesio.

45 Además del ingrediente activo (partículas de quelante de fosfato), las composiciones farmacéuticas utilizadas (por ejemplo, polvos para tableteado o gránulos para tableteado) pueden contener una serie de materiales inertes conocidos como excipientes (o excipientes farmacéuticamente aceptables). Se pueden clasificar de acuerdo con el papel que juegan en la tableta final. Los excipientes se eligen para ayudar al procesamiento y para mejorar las propiedades del producto final, y se pueden clasificar de acuerdo con el papel que juegan en la tableta final. Pueden contener cargas, ligantes o diluyentes, lubricantes, disgregantes y agentes deslizantes. Otros excipientes que contribuyen a las propiedades físicas de la tableta final son, por ejemplo, agentes colorantes y aromatizantes en el caso de tabletas masticables. Normalmente, los excipientes se añaden a la formulación para proporcionar al material a comprimir buenas características de fluidez y compresión. Tales excipientes y sus intervalos correspondientes se describen particularmente en la solicitud del documento de Patente Internacional WO2009/06993 A1. Normalmente, no se suele añadir más del 35% (en peso sobre la base del peso seco) de excipientes a la composición farmacéutica total.

55

En una realización preferida, la invención se refiere a cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, conforme a lo definido en las reivindicaciones, o tabletas comprimidas, preferiblemente tabletas farmacéuticas directamente comprimidas, en donde se usa al menos uno de los excipientes farmacéuticamente aceptables en una cantidad de, por ejemplo, 0.01% hasta 10% ó 0.01% hasta 6% ó 0.1% hasta 6% (en peso sobre la base del peso seco). En la realización más preferida, cuando se usa oxihidróxido sucroférrico como partículas de quelante de fosfato (consistiendo esencialmente (es decir, excepto las impurezas, es decir, generalmente más del 95 ó 98% en peso) en oxihidróxido de hierro (III) estabilizado con sacarosa y almidones) como un excipiente adicional, sólo se utilizan los seleccionados entre una serie de agentes aromatizantes, edulcorantes o potenciadores del sabor, deslizantes o lubricantes, estos últimos siendo seleccionados preferiblemente entre estearato de magnesio o coloides de sílice tales como Aerosil®, en una cantidad de como máximo el 10%, preferiblemente como máximo el 6%, más preferiblemente como máximo el 3% (en peso sobre la base del peso seco).

En una realización preferida, la invención se refiere a cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, conforme a lo definido en las reivindicaciones, o tabletas comprimidas, preferiblemente tabletas farmacéuticas directamente comprimidas, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un lubricante, preferiblemente estearato de magnesio y un agente aromatizante.

Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más diluyentes o cargas como otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, azúcar glas, azúcar comprimible, dextrano, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. Los diluyentes preferidos incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina está disponible en algunos proveedores. La celulosa microcristalina adecuada incluye los productos Avicel fabricados por FMC Corporation. Otro diluyente es, por ejemplo, la lactosa. El diluyente y la carga, por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad desde alrededor del 0.1% al 20% y alrededor del 0.5% al 40%, respectivamente, del peso de la composición.

Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más disgregantes. Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa cálcica reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada; polisacáridos de soja; y goma de guar. El disgregante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso de la composición. Un disgregante también es un componente optativo pero útil para la formulación de la tableta. Los disgregantes se incluyen para asegurar que la tableta tiene un índice de disgregación aceptable. Los disgregantes típicos incluyen derivados de almidón y sales de carboximetilcelulosa. El glicolato de almidón de sodio es el disgregante preferido de esta formulación.

Se pueden seleccionar uno, dos, tres o más lubricantes. Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y agentes deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, silicio coloidal, trisilicato de magnesio, talco, fosfato cálcico tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato cálcico, ácido esteárico, polietilenglicol y behenato de glicerol. El lubricante puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad de alrededor del 0.01 al 10% o desde el 0.1% hasta alrededor del 6% del peso de la composición, y el agente deslizante, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad desde alrededor del 0.01 al 10% o desde alrededor del 0.1% hasta alrededor del 10% en peso. Normalmente se añaden lubricantes para evitar que la mezcla de la tableta se pegue a los punzones, para minimizar la fricción durante la compresión de la tableta y para permitir que la tableta comprimida se elimine del molde. Tales lubricantes se incluyen comúnmente en la mezcla de la tableta final en cantidades normalmente de alrededor del 2% o menos en peso. El componente de lubricante puede ser hidrófobo o hidrófilo. Ejemplos de tales lubricantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, talco y estearato de magnesio. El estearato de magnesio reduce la fricción entre la pared del molde y la mezcla de la tableta, durante la compresión y la liberación de la tableta. Ayuda a evitar que las tabletas se adhieran a los punzones y mueras. El estearato de magnesio también ayuda al flujo del polvo en la tolva y dentro el molde. El lubricante preferido, estearato de magnesio, también se puede utilizar en la formulación. Preferiblemente, el lubricante está presente en la formulación de la tableta en una cantidad de aproximadamente 0.01 a 10% o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 6%; también se prefiere un nivel de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 4% en peso; y lo más preferido es de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la composición. Otros posibles lubricantes incluyen talco, polietilenglicol, sílice y aceites vegetales endurecidos. En una realización optativa de la invención, el lubricante no está presente en la formulación, pero se rocía sobre las mueras o punzones en lugar de añadirse directamente a la formulación.

Además, las tabletas a menudo contienen diluyentes o cargas, que se añaden para aumentar el peso aparente de la mezcla, dando lugar a un tamaño práctico para la compresión (a menudo cuando la dosis del fármaco es pequeña).

Las cargas o vehículos sólidos tradicionales son sustancias tales como, por ejemplo, almidón de maíz, fosfato cálcico, sulfato cálcico, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo y diestearato de glicerilo, sorbitol, manitol, gelatina, gomas naturales o sintéticas como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, alginato, dextrano, goma arábiga, goma de Karaya, goma de algarrobo, tragacanto y similares, opcionalmente se podrían emplear diluyentes, quelantes, agentes disgregantes, colorantes y aromatizantes.

- Los ligantes son agentes que imparten cualidades cohesivas al material en polvo. Ejemplos de ligantes farmacéuticamente aceptables como excipientes incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares; celulosa y sus derivados tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetil-celulosa; sacarosa; glucosa; dextrosa; lactosa dextrosa (lactosadextrosa); jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. Durante los ensayos clínicos, el solicitante se ha dado cuenta además que el sabor del quelante de fosfato no fue apreciado por los sujetos y sí que afectó directamente el cumplimiento del tratamiento terapéutico (cumplimiento del tratamiento). En aras de clarificar, cabe destacar que la sacarosa y los almidones, que forman parte del ingrediente activo oxihidróxido sucroférico o PA21, no se consideran excipientes, como los ligantes, edulcorantes, etc. enumerados en el presente documento.
- En otra realización adicional, las formulaciones, composiciones y tabletas de la invención comprenden uno o más aditivos aromatizantes o enmascaradores del sabor y colorantes como, por ejemplo, aromatizantes, edulcorantes, potenciadores del sabor, colorantes, y similares, que se utilizan normalmente para formas de dosificación oral.
- En una realización preferida, las formulaciones, composiciones y tabletas de la invención comprenden un agente aromatizante que tiene sabor a arándano. El sabor a arándano proporciona un mejor cumplimiento y aceptación de las tabletas quelantes de fosfato reivindicadas.
- Los agentes enmascaradores del sabor, tales como el agente potenciador del sabor, agente aromatizante y/o edulcorante natural o artificial, incluyendo edulcorante intenso, se incorporan en las formas de dosificación oral, tales como las formas de dosificación masticable, para proporcionarles un sabor más agradable o para enmascarar uno desagradable.
- Los edulcorantes típicos como excipientes incluyen, pero no se limitan a, azúcares como sacarosa, fructosa, lactosa, azúcar glas, azúcar en polvo o son polioles como sorbitol (como Neosorb), xilitol, maltitol, maltosa y polidextrosa, o mezclas de los mismos. Los edulcorantes intensos típicos pueden incluir, pero no se limitan a, por ejemplo, aspartamo, sucralosa, acesulfamo K, y/o derivados de sacarina, o mezclas de los mismos. Otros agentes edulcorantes o potenciadores del sabor adecuados incluyen glucósidos tales como, por ejemplo, neohesperidina dihidrocalcona (neohesperidina DC o NHDC), glicirricina, glutamato y similares. Estos últimos se pueden utilizar en cantidades muy pequeñas, por lo que también, de este modo, se pueden denominar a partir de ahora agentes potenciadores del sabor. Todas las sustancias anteriores son adecuadas para su uso solas o como mezclas con otros edulcorantes y/o agentes aromatizantes. Estas sustancias aseguran una excelente extensión del dulzor y enmascaran cualquier regusto indeseable. Los agentes edulcorantes y/o potenciadores del sabor preferidos incluyen glucósidos tales como neohesperidina dihidrocalcona.
- En una realización, el edulcorante seleccionado puede estar presente en una cantidad de 0.00001 a 2% (p/p), preferiblemente de 0.00001 a 0.1% (p/p), más preferiblemente de 0.00001 a 0.001% (p/p), con respecto al peso total de la composición.
- El agente aromatizante seleccionado puede estar presente en una cantidad de 0.1 a 50 ppm, preferiblemente de 1 a 10 ppm, más preferiblemente de 1 a 5 ppm con respecto al peso total de la composición. Los agentes aromatizantes típicos incluyen cualquier agente aromatizante natural y artificial adecuado para aplicaciones farmacéuticas, tales como agentes aromatizantes derivados de una especie, fruta o zumo de frutas, verdura o zumo de verduras y similares, por ejemplo, sabores a base de cacao, caramelo, vainilla, manzana, albaricoque, baya. (por ejemplo, mora, grosella roja, grosella negra, fresa, frambuesa, arándano, etc.), menta, panettone, miel, frutos secos, malta, cola, verbena o cualquier combinación de los mismos, tales como por ejemplo caramelo/vainilla, fruta/nata (por ejemplo, fresa/nata) y similares. En una realización, el agente aromatizante seleccionado puede estar presente en una cantidad del 0.01 al 12% (p/p), preferiblemente del 0.1 al 6% (p/p), más preferiblemente del 0.1 al 4% (p/p), con respecto al peso total de la composición.
- Se describen ejemplos adicionales de excipientes útiles en "Handbook of Pharmaceutical excipients", 3ª edición, editado por A. H. Kibbe, publicado por: American Pharmaceutical Association of Washington, ISBN: 0-917330-96-X, o "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (4ª edición), editado por Raymond C Rowe, publicado por: Science and Practice, que se incorporan aquí como referencias.
- Las formulaciones anteriormente descritas se adaptan particularmente a la producción de composiciones farmacéuticas como tabletas, tabletas comprimidas o preferiblemente tabletas directamente comprimidas, y proporcionan las características físicas necesarias, con respecto, por ejemplo, a los perfiles de disolución y de liberación del fármaco necesarios para las formas de dosificación del estado más avanzadas de la técnica. Las composiciones anteriores también son particularmente útiles para la producción de tabletas, especialmente tabletas comprimidas y muy preferiblemente tabletas directamente comprimidas, por ejemplo, tabletas masticables, conforme a lo definido en la reivindicación 1.
- Las tabletas obtenidas con las composiciones descritas anteriormente, especialmente cuando se procesan en forma de tabletas directamente comprimidas o las tabletas directamente comprimidas descritas en este documento, exhiben propiedades de friabilidad preferibles, muy buena resistencia a la fractura, mejor fiabilidad de fabricación, higroscopicidad, dureza, compresibilidad, y masticabilidad óptimas, bajo contenido de agua residual, especialmente

para tabletas directamente comprimidas, tiempo de disgregación TD (DT) corto (menor de 30 minutos) de acuerdo con la Farmacopea Británica de 1988, dando lugar a una fina dispersión con una distribución de tamaño de partícula preferible tras la disgregación. Sin embargo, se han obtenido los valores sobre el tiempo de disgregación TD, reivindicados en la presente solicitud, de acuerdo con las metodologías definidas en la Farmacopea Europea (FE: EP) 04/2011:20901. Preferiblemente, las tabletas comprimidas (por ejemplo, tabletas directamente comprimidas), descritas anteriormente en este documento, tienen un tiempo de disgregación menor de 30 minutos, preferiblemente entre 5 y 20 minutos. Preferiblemente, puesto que las tabletas comprimidas (incluyendo las tabletas directamente comprimidas), descritas anteriormente en este documento, tienen una dureza de compresión entre 70 N y 250 N o entre 80 N y 200 N, preferiblemente entre 100 N y 230 N, y una friabilidad entre 0% y 7% o entre 0.5 y 7%. La presente invención sobre compresión directa de quelantes de fosfato, especialmente oxihidróxido sucroférico, implica mezcla y compresión. La selección de las categorías de excipientes, añadidos en particular a las partículas de oxihidróxido sucroférico reivindicadas, tiene en cuenta mantener el intervalo del tamaño de partícula de las partículas de oxihidróxido sucroférico dentro de un intervalo que permite la homogeneidad de la mezcla en polvo y la uniformidad de masa de las partículas de quelante de fosfato, especialmente las partículas de oxihidróxido sucroférico en la forma de dosificación final y, conforme a lo explicado anteriormente, la distribución de tamaño de partícula de los otros excipientes seleccionados contenidos en la formulación farmacéutica o una composición farmacéutica o tabletas es preferiblemente similar a la distribución de tamaño de partícula de las partículas de quelante de fosfato, especialmente las partículas de oxihidróxido sucroférico. Esto impide la segregación de las partículas en la tolva durante la compresión directa. Las ventajas de utilizar las composiciones farmacéuticas reivindicadas es que imparten compresibilidad, cohesividad (la disminuyen) y fluidez (la aumentan) a la mezcla en polvo. Además, el uso de la compresión directa proporciona un coste de producción unitario y vida útil competitivos, elimina el calor y la humedad, permite la descomposición de las partículas principales, la estabilidad física y asegura la uniformidad del tamaño de partícula.

Las ventajas descritas de las composiciones farmacéuticas reivindicadas son también muy útiles para, por ejemplo, la compactación por laminación o la granulación en húmedo.

En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas descritas y reivindicadas en este documento, conforme a lo definido en la reivindicación 1 (por ejemplo, tabletas directamente comprimidas) contienen uno o más quelantes de fosfato adicionales, preferiblemente uno o dos quelantes de fosfato adicionales.

Los quelantes de fosfato adicionales preferidos son especialmente polímeros orgánicos tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de sevelámero. El control del nivel de fósforo es uno de los principales tratamientos para la Enfermedad Renal Crónica y las alteraciones del metabolismo óseo mineral (ERC-AOM: CKD-MBD) utilizando quelantes de fosfato para reducir la concentración de fosfato. Genzyme comercializa sevelámero bajo la marca Renagel® (ácido clorhídrico) y Renvela® (formulación de carbonato).

Otros quelantes de fosfato que pueden utilizarse incluyen en particular sales de calcio, magnesio, aluminio, hierro, lantano y bismuto, que son más solubles que las sales de fosfato correspondientes de estos cationes. Además, los polímeros orgánicos quelantes de fosfato, que tienen una función intercambiadora de aniones tales como AMG 223 (Amgen) y MCI-196 (Colestilan, Mitsubishi), son sustancias adecuadas para la invención. Las sales de aluminio adecuadas incluyen todas las sales farmacéuticamente tolerables que cumplen los requisitos anteriores, especialmente óxidos, en particular algedrato y/o hidróxidos. Todas las sales farmacéuticamente aceptables que cumplen los requisitos anteriores, en particular el carbonato de lantano, incluyendo sus hidratos, son adecuadas como las sales de lantano. Todas las sales farmacéuticamente aceptables que cumplen los requisitos anteriores, preferiblemente cloruros, sulfatos, hidróxidos, óxidos, carbonatos y, en particular, carbonato de magnesio pesado son adecuadas como las sales de magnesio. Los quelantes de fosfato preferidos a base de sales metálicas son, por ejemplo, fermagatos y sales cálcicas, preferiblemente carbonato cálcico y/o cloruro cálcico, especialmente preferiblemente acetato cálcico.

La presente invención también abarca cualquiera de las composiciones farmacéuticas o tabletas reivindicadas anteriormente en este documento, que comprenden un segundo quelante de fosfato seleccionado de, por ejemplo, cualquier formulación de ácido clorhídrico de Sevelámero (Renagel®), formulación de carbonato de Sevelámero (Renvela®), sales de calcio, magnesio, aluminio, hierro y lantano y sales de bismuto.

## 50 **Parte experimental**

Ejemplo 1:

Las tabletas, preparadas conforme a lo descrito anteriormente en el presente documento, se pueden evaluar de la manera siguiente.

Métodos de evaluación de las tabletas.

- 55 1. Peso medio de la tableta. Se pesan veinte tabletas en una balanza analítica y se calcula el peso medio de la tableta.
2. Resistencia de la tableta a la fractura N. Se evalúan cinco tabletas de forma individual utilizando el analizador de resistencia a la trituración (durómetro) de Schleuniger y se calcula la resistencia media a la fractura.

3. Friabilidad (% de pérdida). Se someten diez tabletas, pesadas con precisión, a una prueba de friabilidad de 10 minutos utilizando el friabilómetro Roche (conforme a lo descrito y medido en las condiciones del ejemplo 4 (C)). Las tabletas se espolvorean, se vuelven a pesar y se calcula la pérdida de peso debida a la friabilidad como un porcentaje del peso inicial. Los datos sobre friabilidad y los valores reivindicados en la presente solicitud se han medido, de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2010:20907, con un friabilómetro Roche.

4. Tiempo de disgregación TD (DT) (conforme a lo definido en la Farmacopea Europea 04/2011:20901). Se evalúan seis tabletas de acuerdo con el ensayo de la Farmacopea Europea (FE: EP) definido anteriormente.

5. Calidad de la dispersión. De acuerdo con la uniformidad de la Farmacopea Británica (FB: BP) sobre el ensayo de dispersión para tabletas dispersables (FB 1988, Vol. II, página 895), se introducen dos tabletas en 100 ml de agua a 19-21 ° C y se permite que se dispersen.

Métodos de evaluación de gránulos.

1. Pérdida por desecación (PPD: LOD). El contenido de humedad residual del gránulo (PPD) se puede determinar en una muestra de 3-4 g utilizando un analizador de humedad de Mettler a 105°C durante 10 minutos, que funciona de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

2. Distribución de tamaño de partícula (DTP: PSD). Se analiza una muestra de 20 g de oxihidróxido sucroférico como quelante de fosfato con un analizador de tamaño de partícula láser LS 13 320 de Beckman Coulter equipado con un sistema de polvo seco, que se basa de ese modo en particular en el "Manual de Instrucciones PN B05577AB (octubre de 2011) del Analizador de Tamaño de Partícula por Difracción Láser LS 13 320" correspondiente, utilizando en particular la teoría completa de Mie. Estas tecnologías analíticas de difracción láser producen distribuciones ponderadas por volumen (véase, por ejemplo, la Figura 2). Se aplica un período de funcionamiento de alrededor de 33.02 cm (13 pulgadas) y una proporción de sombreado del 4%. La DTP (PSD) se calcula a partir de la distribución de tamaño de tamaño reducido en porcentaje acumulativo utilizando un programa informático.

Ejemplo 2: Mejor robustez de fabricación

Se lleva a cabo una evaluación preliminar de la compactabilidad en una prensa Killian utilizando diferentes formulaciones de oxihidróxido sucroférico con diferentes excipientes como, por ejemplo, estearato de magnesio. Los datos demuestran que nuestras composiciones farmacéuticas reivindicadas, al ser comprimidas con niveles crecientes de presión (fuerza de compresión), muestran un incremento considerablemente provechoso de la resistencia de la tableta. En particular, por ejemplo, la mezcla de oxihidróxido sucroférico con estearato de magnesio muestra un incremento considerablemente provechoso de la resistencia de la tableta si el oxihidróxido sucroférico está dentro de la distribución de tamaño de partícula reivindicada anteriormente. Estos resultados indican que, desde el punto de vista de la compresibilidad, las formulaciones reivindicadas proporcionan una mejora evidente. A medida que se incrementa la presión (fuerza de compresión), nuestras formulaciones reivindicadas muestran un incremento considerablemente provechoso de la resistencia de la tableta.

Se lleva a cabo un estudio de compresibilidad en una prensa Fette 102i instrumentada con sensores de fuerza y desplazamiento en los punzones tanto superior como inferior.

Estos datos ofrecen una indicación evidente sobre la alta probabilidad de las tabletas de oxihidróxido sucroférico de tener una dureza de tableta/resistencia a la fractura deficiente, a menos que se elija el tamaño de partícula adecuado. Nuestras formulaciones reivindicadas se adaptan particularmente para proporcionar la compresibilidad necesaria.

Ejemplo 3: Friabilidad

La evaluación se puede llevar a cabo alternativamente utilizando la prensa Fette 2200 con 6 configuraciones diferentes (configuraciones de la velocidad de deformación desde 30.000 hasta 70.000 tabletas por hora) y la fuerza de compresión principal desde 35 hasta 55 kN. Los ensayos utilizan herramientas planas de borde biselado plano (PBB: FFBE) con un diámetro de 20 mm para tabletas de 2577.5 mg (se utilizan otros diámetros dependiendo del peso de la tableta evaluada). Los datos y valores de friabilidad reivindicados en la presente solicitud se han medido, de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9.7, con el friabilómetro Roche. Se eligieron pesos totales de tabletas para que las dos tabletas con PBB de 20 mm tuviesen 2500 mg de oxihidróxido sucroférico y el mismo grosor de tableta. La friabilidad, perfil de compresión, perfil de velocidad de deformación y diferencia de peso son los resultados obtenidos. El diseño del estudio y los resultados de friabilidad obtenidos en el estudio se utilizan para determinar las variables que afectan los resultados de dureza (distribución de tamaño de partícula en la formulación, peso de la tableta, grosor y peso de la tableta, contenido de agua de la tableta, etc.).



Ejemplo 4: Distribución de tamaño de partícula medida por difracción láser

La distribución de tamaño de partícula de oxihidróxido sucroférico, con partículas dentro del intervalo de 4 a 200  $\mu\text{m}$  ó 5 a 160 $\mu\text{m}$  o entre 21 y 160 $\mu\text{m}$ , con un d50 en la distribución de tamaño de partícula entre 40  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$ , o entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ , y que se adapta particularmente para producir las formulaciones descritas en este documento, especialmente las tabletas directamente comprimidas, pueden producirse conforme a lo descrito más adelante.

Los métodos y valores descritos más adelante en el ejemplo 4 son la base para respaldar los valores incluidos en las presentes reivindicaciones.

1. Preparación de la Distribución de Tamaño de Partícula a través de un oxihidróxido sucroférico utilizado para Tabletamente comprimidas.

El solicitante ha descubierto una distribución de tamaño de partícula (por ejemplo, teniendo partículas principalmente (por ejemplo, más del 50% en volumen) entre 10 y 152  $\mu\text{m}$ ) de oxihidróxido sucroférico en particular (o con un d50 en la distribución de tamaño de partícula entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o preferiblemente entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ ), que es particularmente adecuada para tabletas directamente comprimidas de quelantes de fosfato.

Se obtienen mejores resultados con un d50 en la distribución de tamaño de partícula entre 40  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o preferiblemente entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ . La distribución de tamaño de partícula, determinada por el método de difracción láser, se especifica preferiblemente como sigue: d10 mayor o igual a 5  $\mu\text{m}$ , d50 mayor o igual a 35  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$  y d90 menor o igual a 380  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula se ha medido por difracción láser.

Equipo:

Dispositivo de medición: por ejemplo, el Analizador de Tamaño de Partícula por Difracción Láser LS 13 320 de Beckman Coulter, Beckmann Coulter International SA, Suiza.

Unidad de muestreo: sistema de dispersión de presión al vacío, por ejemplo, el Sistema de Polvo Seco (Tornado) de Beckman Coulter International SA, Suiza.

Condiciones:

Grado de vacío medio: 25-30" H<sub>2</sub>O; proporción de sombreado de alrededor del 48 al 10%; período de funcionamiento de alrededor de 25 segundos.

Procedimiento:

Se introducen 20 g de la muestra en el Sistema de dispersión de Polvo Seco.

Medición: Se aplica el vacío especificado para transferir la muestra y determinar la distribución del volumen acumulativo utilizando el difractómetro de luz láser, de acuerdo con el manual de instrucciones. Los parámetros se pueden ajustar para que la dispersión del ensayo sea representativa, homogénea y esté bien dispersada.

Evaluación/valoración: Se determinan tamaños de partícula en valores de tamaño reducido del 10%, 50% y 90% (d10, d50, d90) y los valores adicionales en cuestión, a partir de la distribución del volumen acumulativo.

La distribución de tamaño de partícula de la invención (en particular, la distribución de tamaño de partícula del oxihidróxido sucroférico) se puede obtener a través del proceso descrito más adelante, que es un ejemplo no limitante. Otros procesos alternativos pueden ser implementados fácilmente por los expertos en la técnica.

A. Proceso de fabricación.

El principio activo oxihidróxido sucroférico se prepara básicamente conforme a lo descrito en el documento de Patente Europea WO9722266A1 o en la solicitud de patente WO2008/062993.

El proceso de fabricación del principio activo oxihidróxido sucroférico (denominado PA21 en la Figura 1 más adelante) produce oxihidróxido hierro- $\beta$  (III) polinuclear estabilizado, con una capacidad de adsorción de fosfato particularmente alta que se mantiene durante el almacenamiento a largo plazo.

El diagrama de flujo del proceso de fabricación se proporciona más adelante. Comprende las etapas siguientes:

- Se sintetiza el oxihidróxido de hierro (III) precipitando una sal de hierro (por ejemplo, cloruro de hierro (III)) con una base (se encontró que el carbonato sódico era la mejor selección). El proceso se optimiza manteniendo la adición de cloruro de hierro (III) y ajustando la velocidad de agitación.
- Desalinización: Se elimina el exceso de cloruro sódico formado a través de una etapa de lavado con agua.

- Se añaden almidones y sacarosa a la suspensión de oxihidróxido de hierro (III) en una relación relativa entre masa de almidón, masa de sacarosa y masa de hierro preferiblemente de 1.5:1.5:1, en continua agitación. Esta etapa se realiza para estabilizar el oxihidróxido de hierro (III) y permitir su procesamiento posterior.

- 5      • Secado por pulverización en las condiciones de control conforme a lo descrito anteriormente.

Se puede obtener el principio activo oxihidróxido sucroférico con la distribución de tamaño de partícula deseada adaptando las configuraciones del secado por pulverización, conforme a lo descrito anteriormente, en particular utilizando una unidad de atomización centrífuga. A través del secado por pulverización, se eligen configuraciones diferentes del secador por pulverización para obtener la distribución de tamaño de partícula deseada. Los expertos en la técnica conocen esta técnica y las configuraciones pueden depender del equipo de secado por pulverización utilizado y adaptarse adecuadamente. Opcionalmente, el principio activo oxihidróxido sucroférico resultante obtenido se puede procesar adicionalmente, para obtener la distribución de tamaño de partícula deseada, con otras técnicas bien conocidas tales como la tensión mecánica.

La Figura 2 muestra la Distribución de Tamaño de Partícula del Principio Activo PA21 obtenido proveniente del proceso de secado por pulverización y analizado utilizando el Analizador de Tamaño de Partícula por Difracción Láser LS 13 320 de Beckmann Coulter.

En una realización preferida, de acuerdo con la invención, las partículas de oxihidróxido sucroférico tienen una curva de distribución de tamaño de partícula en la tableta como se muestra en la Figura 2.

En una realización preferida, de acuerdo con la invención, las partículas de oxihidróxido sucroférico tienen una curva de distribución de tamaño de partícula en la tableta, en la que el pico de la curva es entre 50 µm y 90 µm.

**B. Esfuerzo mecánico**

Básicamente, también se pueden obtener partículas absorbentes de fosfato dentro del intervalo de tamaño de partícula deseado a través de tensión mecánica. La tensión se puede controlar con impacto, cizallamiento o compresión. En la mayoría de los equipos de trituración comercialmente disponible, se produce una combinación de estos principios. Para el oxihidróxido sucroférico, obtenido a través del proceso de fabricación descrito anteriormente, se puede utilizar preferiblemente molienda por impacto mecánico o por chorro además del proceso de secado por pulverización preferido. La molienda por impacto mecánico más preferido puede equiparse con diferentes tipos de agitadores, rejillas, revestimientos o placas de clavijas. Para nuestro proceso, se utiliza una molienda por impacto con un batidor de placas y una rejilla de hendidura de 5\*2.5 cm. La velocidad de impacto debería variar entre 20 y 100 m/s (como velocidad periférica) para adaptar cualquier lote a la variación de lotes. Se utiliza una velocidad periférica del agitador de alrededor de 40-50 m/s.

También se pueden obtener buenos resultados (distribución de tamaño de partícula) con esfuerzo mecánico como, por ejemplo, compactación con rodillo, trituración y/o tamizado.

También se pueden usar otras técnicas descritas en la técnica y comúnmente utilizadas por los expertos en la técnica para obtener el intervalo de tamaño de partícula objetivo.

Para poder evaluar la compresibilidad del lote de IFA: API (Ingrediente Farmacéutico Activo: oxihidróxido sucroférico) con diferentes distribuciones de tamaño de partícula, se seleccionaron diferentes lotes de IFA con diferentes distribuciones de tamaño de partícula, abarcando el intervalo de alrededor de 40 µm a 110 µm. Características de los lotes seleccionados del IFA oxihidróxido sucroférico:

Número de lote	030609-02	070609-01	090609-01	110709-01
<b>Contenido de hierro [%]</b>	20.95	20.66	20.53	22.08
<b>Pérdida por desecación (PPD: LOD) [% m/m]</b>	6.07	6.07	6.46	5.34
<b>Distribución de tamaño de partícula [µm]</b>				
<b>d10</b>	25.29	17.69	16.76	10.64
<b>d50</b>	109.3	65.53	75.10	42.85
<b>d90</b>	207.2	135	151.6	96.89
<b>Densidad aparente [g/ml]</b>	0.85	0.85	0.834	0.894
<b>Densidad de derivación [g/ml]</b>	1.013	1.013	0.963	1.011
<b>Factor de Hausner</b>	1.1919	1.1919	1.1538	1.1313

<b>Ángulo de reposo</b>	20,25°	20,25°	18,68°	21,33°
<b>Flujo de polvo [g/s]</b>	32,95	32,95	34,08	27,86

El lote nº 030609-02 es un ejemplo comparativo.

Todos los lotes de IFA (API) presentaron fluidez, densidad y PPD (LOD) similares. La variación del contenido de hierro estuvo dentro del intervalo habitual para este tipo de producto. La principal diferencia sólo fue la distribución de tamaño de partícula.

5

C. Compresión de tabletas.

Equipo:

Prensa para tableteado: E 150 rotativo de Killian equipado con punzones planos de 20 mm.

10

Dureza de la tableta: se evalúan individualmente cinco tabletas utilizando el analizador de resistencia a la trituración (durómetro) de Schleuniger y se calcula la resistencia media a la fractura. La dureza de la tableta se mide de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2008:20908.

Grosor de la tableta: se miden cinco tabletas de forma individual con un calibrador y se calcula el grosor medio.

Friabilidad de la tableta: se mide la friabilidad de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2010:20907 utilizando un friabilómetro Roche.

15

Masa media: se pesan diez tabletas y se calcula la masa media.

Disgregación (conforme a lo definido en la Farmacopea Europea 04/2011:20901) se lleva a cabo en seis tabletas con un equipo estándar (equipo disgregador DT3 de Sotax).

1. Preparación de los polvos de la formulación farmacéutica.

20

Se formularon los diferentes lotes de IFA (API) (con diferentes intervalos de tamaño de partícula) con la composición siguiente (formulación farmacéutica) en forma de polvo que comprende partículas de oxihidróxido:

<b>Componente</b>	<b>Función</b>	<b>[mg]</b>
Composición por tableta:		
Polvo <sup>(1)</sup> de PA21-2	Ingrediente	2.500.00
correspondiente al hierro	Activo	500.00
Sabor a arándano	Sabor	40.00
Neohesperidina dihidrocalcona	Edulcorante	0.01
Estearato de magnesio	Lubricante	25.00
Sílice (coloide, anhidro)	Ayuda al flujo	12.49
Total	N/A	2,577.50

<sup>(1)</sup> Oxihidróxido de hierro (III), sacarosa, almidón de patata, almidón pregelatinizado (oxihidróxido sucroférico).

2. Preparación de las tabletas comprimidas.

Se utilizaron los equipos siguientes para la preparación de la mezcla:

Mezclador de tambor (Röhrnad Engelsmann), Quadro comill 193

25

Estearato de magnesio, sílice y neohesperidina DHC se compraron con calidad Ph.Eur. (Farmacopea Europea). Los sabores seleccionados son sabores estándar utilizados en alimentos y productos farmacéuticos.

Se utilizó el mismo proceso de fabricación por compresión directa a todos los lotes de IFA (API) para comparar su procesabilidad. El proceso de fabricación consistió en:

30

- Tamizar y mezclar todos los ingredientes
- Lubricar añadiendo estearato de magnesio

- Comprimir en tabletas biplanas con un diámetro de 20 mm en una prensa para tabletas rotativa.

El peso de la tableta se ajustó de acuerdo con el ensayo del principio activo para proporcionar una dosis teórica de 500 mg de hierro, es decir, 2500 mg de oxihidróxido sucroférico.

- 5 Se llevaron a cabo los ensayos de tableteo para optimizar la dureza de la tableta. Para una tableta de 20 mm de ese tipo, se necesita una dureza de al menos 100 N para lograr que la tableta se envase formando un envasado estándar sin romper ni dañar la tableta.

Se llevaron a cabo los ensayos de compresión siguientes:

Ensayos de compresión	E222X380	E222X381	E222X382	E222X382B	E222X383	E222X383B
Nº de lote de IFA (API)	070609-01	030609-02	090609-01	090609-01	110709-01	110709-01
Dureza [N]	106	83	93	121	88	140
Masa media [mg]	2588	2536	2570	2575	2542	2525
Grosor [mm]	6.31	5.89	6.39	6.26	6.24	6.10
Friabilidad [%]	6.87	10.82	6.84	4.05	6.53	3.50
Disgregación [%]	9.23	19.51	8.81	13.52	6.28	9.18

- 10 En base al conocimiento en la técnica, para tabletas grandes como las tabletas directamente comprimidas de carga elevada desarrolladas (es decir, 2500 mg de oxihidróxido sucroférico), el d50 ideal debería haber sido entre 200 y 350 µm. Nadie habría esperado que el tamaño de partícula de oxihidróxido sucroférico pequeño reivindicado hubiese podido dar lugar a tabletas mejoradas (tabletas de carga elevada directamente comprimidas), es decir, con mejores propiedades físicas.

- 15 Sorprendentemente, las partículas de oxihidróxido sucroférico con un d50 de 109 µm (número de lote comparativo 030609-02) no pudieron producir tabletas con la dureza objetivo más favorable aún así aceptable. Se alcanzó el máximo de 83 N en la prensa para tabletas. En este momento, la fuerza de compresión ya era máxima y el sonido áspero de la máquina obligaba a detener el experimento para evitar dañar la prensa. Aunque la tableta se comprimía con el menor grosor, se obtuvo la menor dureza. Los ensayos de tableteo E222X383B con un d50 de 43 µm y E222X382B con un d50 de 75 µm permitieron, sorprendentemente, incrementar la fuerza de compresión, dando lugar a un incremento de la dureza, pero no fue el caso con, por ejemplo, los lotes con un d50 de 109 µm. Con tales lotes (d50 >109 µm), cualquiera que sea la fuerza de compresión utilizada, no es posible obtener tabletas con una mejor dureza. Por lo tanto, un d50 de alrededor de 109 µm es una zona de límite máximo de lo que sigue siendo aceptable. De este modo, un límite máximo razonable se encuentra en la zona entre 110 µm y 120 µm. Con 120 µm, la dureza debe ser de alrededor de 80 N o ligeramente menor de 80 N.

- 25 Los ensayos realizados con partículas de oxihidróxido sucroférico con un d50 dentro del intervalo de 42 a 75 µm mostraron una compresibilidad sorprendentemente buena del material y permitieron tener como objetivo una dureza de 140 N.

Las partículas de oxihidróxido sucroférico con un d50 menor de unos 42 µm se consideraron menos adecuadas para el tableteo porque pueden provocar una pérdida excesiva de material en una prensa para tabletas rotativa.

- 30 En base en las evaluaciones experimentales, se observan las mejoras reivindicadas anteriormente en este documento con partículas de oxihidróxido sucroférico con un d50 entre 30 µm y 120 µm o un d50 entre 35 µm y 110 µm. Los mejores resultados se observan con partículas de oxihidróxido sucroférico (IPA: API) con un d50 entre 40 µm y 108 µm, 40 µm y 100 µm o preferiblemente entre 40 µm y 80 µm.

- 35 La Figura 3 demuestra que las partículas de oxihidróxido sucroférico (IPA: API) con un d50 entre 40 y 80 µm son particularmente preferidas para obtener un mínimo de 100 N.

El tiempo de disgregación obtenido con las partículas de oxihidróxido sucroférico con un d50 de 109 µm (número de lote comparativo 030609-02) para tabletas con 83 N fue un 300% mayor (19'51") que para tabletas con una dureza similar (88N) obtenida con un IFA (API) con un d50 de 42 µm (110709-01) que se disgrega en 6'28". Tal diferencia puede afectar el tiempo de disolución de la tableta y es menos favorable.

## ES 2 820 737 T3

Para confirmar la excelente compresibilidad de las partículas de oxihidróxido sucroférico, se ha investigado el perfil de compresión de un lote adicional con un d50 de 50.3 µm.

El lote 1260111 de tableta se ha producido en una prensa para tabletas rotativa dando lugar a los resultados siguientes:

Grosor de la tableta [mm]	6.22	6	6.04	5.85	5.82
Dureza [N]	78	113	132	154	187
Fuerza de compresión [kN]	37	40	45.6	48.7	50.6
Friabilidad [%] (con muela abrasiva)	1.2	0.4	0.1	0.1	0.2

5 Como se muestra en la Figura 4, las partículas de hierro oxihidróxido sucroférico con un d50 de 50 µm mostraron muy buenas propiedades de compresión y muestran un incremento lineal de la dureza en función de la fuerza. Se pudieron fabricar tabletas de hasta 187N.

10 Ejemplo 5: Estudios alternativos para evaluar la masticabilidad de las tabletas masticables comprimidas de la invención.

Los ensayos de la Farmacopea para dureza (diamétrica o radial) (resistencia a la fractura, Farmacopea Europea 2.9.8), friabilidad (Farmacopea Europea 2.9.7) y disgregación (Farmacopea Europea 2.9.1) se llevan a cabo con un equipo estándar (analizador de dureza TBH 220 de Erweka, friabilómetro TA 120 de Erweka con tambor estándar y tambor de fricción (o friabilómetro Roche) y equipo disgregador DT3 de Sotax) Para evitar cualquier confusión, se debe destacar que los valores de friabilidad reivindicados en la presente solicitud se han medido de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2010:20907 con el friabilómetro Roche, que los valores de disgregación reivindicados en la presente solicitud se han medido de acuerdo con la Farmacopea Europea 04/2011:20901 con un equipo estándar (equipo disgregador DT3 de Sotax) y que los valores de dureza de la tableta reivindicados en la presente solicitud se han medido utilizando un analizador de resistencia a la trituración de Schleuniger, es decir, condiciones conforme a lo descrito en el Ejemplo 4, de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2008:20908.

25 Además, también se miden las propiedades de dureza axial (ensayo de anillo y de tubo) y abrasividad (ensayo de placa) utilizando un analizador de textura (Analizador de Textura TAXt21<sup>®</sup> de Stabel Micro Systems Ltd, Godalming, UK), utiliza para medir la textura de una gran diversidad de materiales. Además, también se utiliza en este estudio la cámara de cizalla Kramer de Instron, High Wycombe, UK, utilizada en la industria alimentaria para proporcionar información sobre las características de mordida, consistencia crujiente y firmeza, y un Modelo Typodont D85SDP-200 de Kilgore International Inc., Coldwater, Michigan, EEUU ( ) para evaluar la masticabilidad de las tabletas. La carga se aplicó al Modelo Typodont a través del analizador de textura, lo que significa que el Modelo Typodont es un accesorio del analizador de textura para los ensayos llevados a cabo aquí.

Se llevó a cabo el ensayo siguiente en tabletas tanto secas como humedecidas con saliva artificial.

30 Se preparó la saliva artificial de acuerdo con la receta modificada de Klimek (1982) (Original: Matzker y Schreiber (1972)):

Ácido ascórbico	0.002 g/l
Glucosa	0.030 g/l
NaCl	0.580 g/l
CaCl <sub>2</sub>	0.170 g/l
NH <sub>4</sub> Cl	0.160 g/l
KCl	1.270 g/l
NaSCN	0.160 g/l
KH <sub>2</sub> PH <sub>4</sub>	0.330 g/l
Urea	0.200 g/l
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.340 g/l

Mucina

2.700 g/l

La solución preparada (500 ml) se mantuvo refrigerada (4-6°C) debido a su limitada vida útil.

#### Ensayo de anillo

En este ensayo, la herramienta de plástico simula los dientes que se están cargando en una tableta y el anillo simula la mandíbula inferior. El ensayo de anillo se asemeja a un suceso real de mordedura.

- 5 El diámetro exterior del anillo  $d_a$  es de 20 mm. El diámetro interior  $d_i$ , en consecuencia, el diámetro de la cavidad central es de 14 mm, puesto que el grosor del metal del anillo es de 3 mm. La herramienta de plástico con la zona de contacto circular es un componente estándar del analizador de textura. La velocidad de descenso de la herramienta de plástico fue de 2 mm/s. La distancia recorrida se establece en 5 mm con una celda de carga de 50 kg y el modo de funcionamiento de la textura es "volver al inicio".
- 10 Además, el ensayo de anillo es esencialmente una resistencia a la fractura axial. La tableta reposa en el anillo. Se registra la fuerza,  $F_{max}$ , donde se produce la fractura. Se calcula la energía que se aplica (área bajo la curva de fuerza-desplazamiento). El ensayo se lleva a cabo en tabletas secas y húmedas (mojadas por inmersión con una pinza en saliva artificial durante 10 segundos).

#### Ensayo de placa

- 15 El ensayo de placa mide la profundidad de penetración con la aplicación de una fuerza máxima para cargas repetidas y, de este modo, simula el efecto de la penetración de los dientes durante acciones repetidas de masticación.

Aquí, la tableta se coloca en la parte posterior ranurada de la placa base del analizador de textura, y se aplica una fuerza repetidamente sobre la tableta para simular acciones repetidas de masticación.

- 20 Las configuraciones del ensayo del analizador de textura se realizaron en "ciclo hasta el modo de conteo", eligiendo una intensidad de carga que no provocase la fractura de la tableta (35 N para una velocidad de disminución de 0.2 mm/s). La velocidad de aproximación (velocidad antes del ensayo) fue de 0.5 mm/s para una sensibilidad creciente. La fuerza aplicada, a la que el analizador de textura debería iniciar la medición real, se establece en 0.0493 N, con lo que se denomina la fuerza desencadenante. Se muestra una curva de fuerza-desplazamiento típica de 10 ciclos. El ensayo de placa mide la profundidad de penetración con la aplicación de una fuerza máxima para cargas repetidas.
- 25 Se pueden llevar a cabo otros ensayos, tales como el Ensayo de Tubo, ensayo de cámara de cizallamiento de Kramer o ensayo del Modelo Typodont.

#### Conclusión:

- 30 Se considera que el analizador de textura en el modo del ensayo de anillo (que produce resistencia a la fractura axial) caracteriza mejor los rasgos de masticabilidad de las tabletas directamente comprimidas de oxihidróxido sucroférico de la presente invención. Este ensayo confirma la calidad de masticabilidad de las tabletas de la invención.

Se evalúan una serie de ensayos para proporcionar pruebas in vitro de la calidad de masticabilidad de una tableta masticable. Los resultados se comparan con los de dos tabletas masticables comercialmente disponibles.

- 35 De los ensayos que reflejan más de cerca la acción de masticación real, el analizador de textura en el modo del ensayo de placa se considera el más fiable, especialmente en tabletas humedecidas con saliva artificial que demostraron ser las más discriminantes y útiles. Las tabletas de oxihidróxido sucroférico, producidas con una dureza radial objetivo de alrededor de 130 N, funcionaron bien en este ensayo e incluso la variante 14I (dureza radial de 231.2 N) mostró buenas propiedades de masticación, confirmando que el límite de vida útil de 230 N es adecuado.

- 40 Las tabletas de oxihidróxido sucroférico con el límite de dureza radial objetivo exhiben propiedades de masticabilidad que se acercan muy de cerca a las del mejor producto quelante sin fosfato (Tableta A – Calcimagon®) y mejores que el mejor competidor quelante de fosfato (Tableta B – Fosrenol®) en estos ensayos.

Para el cumplimiento del paciente, se considera una ventaja que las tabletas masticables se disgreguen si la masticación no se completa por cualquier motivo y que la tableta sea lo suficientemente robusta para permitir una manipulación y transporte adecuados. Las variantes de las tabletas de oxihidróxido sucroférico cumplen este requisito.

45

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un quelante de fosfato, donde dicho quelante de fosfato comprende partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula, en donde al menos el 40% de las partículas tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de 4 a 200  $\mu\text{m}$ , el  $d_{50}$  está dentro del intervalo de 40  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , y en donde las partículas de quelante de fosfato comprenden una mezcla de oxihidróxido de hierro (III), sacarosa y uno o más almidones, cuya composición farmacéutica es una tableta comprimida o una tableta masticable.
2. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una mezcla de almidones.
- 10 3. Una tableta comprimida, de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene oxihidróxido sucroférico como partículas de quelante de fosfato, y al menos un excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, y en donde al menos el 40%, o al menos el 60%, o al menos el 80%, o al menos el 90% de las partículas, de la distribución de tamaño de la partícula de quelante de fosfato, está entre 4 y 200  $\mu\text{m}$ , o entre 5 y 160  $\mu\text{m}$ , o entre 21 y 160  $\mu\text{m}$ .
- 15 4. Una tableta comprimida, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende oxihidróxido sucroférico como partículas de quelante de fosfato, y al menos un excipiente adicional farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas de quelante de fosfato tienen una distribución de tamaño de partícula con un  $d_{50}$  entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  o entre 42  $\mu\text{m}$  y 75  $\mu\text{m}$ .
- 20 5. Una tableta comprimida, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las partículas de quelante de fosfato tienen un  $d_{50}$  entre 40  $\mu\text{m}$  y 80  $\mu\text{m}$  y en donde al menos el 60%, o al menos el 80% de las partículas, de la distribución de tamaño de partícula de quelante de fosfato, está entre 4 y 200  $\mu\text{m}$ , o entre 5 y 160  $\mu\text{m}$ , o entre 21 y 160  $\mu\text{m}$ .
- 25 6. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se cumplen uno o más de las características siguientes:
  - i) la dureza de la tableta está entre 70 y 250 N, medida de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2008:20908 utilizando un analizador de resistencia a la trituración (durómetro) de Schleuniger,
  - ii) la friabilidad de la tableta está entre 0% y 7% o entre 0.05% y 7%, medida de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2010:20907 con un friabilómetro Roche,
  - iii) la tableta tiene un tiempo de disgregación menor de 30 minutos, o entre 5 y 20 minutos, medido de acuerdo con la Farmacopea Europea 04/2011:20901 con un equipo estándar (equipo disgregador DT3 de Sotax),
  - 30 iv) el diámetro de la tableta está entre 16 mm y 30 mm, el peso de la tableta está entre 1500 mg y 3000 mg (preferiblemente entre 2000 y 3000 mg) y el grosor de la tableta es entre 4.5 mm y 7.5 mm.
- 35 7. La composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 6, en donde las partículas de quelante de fosfato comprenden oxihidróxido sucroférico, y en donde se cumplen uno o más de los rasgos siguientes:
  - i) al menos el 80% de las partículas en la distribución de tamaño de partícula de quelante de fosfato, está entre 4 y 200  $\mu\text{m}$ ,
  - ii) la dureza de la tableta está entre 70 y 250 N, medida de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2008:20908 utilizando un analizador de resistencia a la trituración (durómetro) de Schleuniger,
  - iii) la friabilidad de la tableta está entre 0% y 7%, medida de acuerdo con la Farmacopea Europea 01/2010:20907 con un friabilómetro Roche,
  - 40 iv) la tableta tiene un tiempo de disgregación menor de 30 minutos, medido de acuerdo con la Farmacopea Europea 04/2011:20901 con un equipo estándar (equipo disgregador DT3 de Sotax),
  - v) el diámetro de la tableta está entre 16 mm y 30 mm y el peso de la tableta está entre 1500 mg y 3000 mg y el grosor de la tableta está entre 4.5 mm y 7.5 mm, y
  - vi) la tableta contiene entre 1500 mg y 3000 mg de oxihidróxido sucroférico.
- 45 8. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 y 7, que es una tableta farmacéutica directamente comprimida.
9. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 7 y 8, en donde las partículas de quelante de fosfato representan más del 65% del peso total de la tableta (en peso sobre la base del peso seco).

10. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende más del 80% de partículas del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico del peso total de la composición farmacéutica (en peso sobre la base del peso seco).
- 5 11. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende más del 95% de partículas del quelante de fosfato oxihidróxido sucroférico del peso total de la composición farmacéutica (en peso sobre la base del peso seco).
12. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosis oral única contiene entre 800 mg y 3500 mg de oxihidróxido sucroférico.
- 10 13. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosis oral única contiene entre 2000 mg y 3000 mg de oxihidróxido sucroférico.
14. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosis oral única contiene 2500 mg de oxihidróxido sucroférico.
15. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un excipiente adicional farmacéuticamente aceptable.
- 15 16. Una composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso para la profilaxis y tratamiento de los trastornos de hiperfosfatemia, en particular en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- 20 17. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa del secado por pulverización de una suspensión acuosa de partículas de quelante de fosfato, en donde la suspensión acuosa de las partículas de quelante de fosfato se somete a atomización antes del secado por pulverización.



Figura 1: Diagrama de Flujo del Proceso de Fabricación del Principio Activo (PA) oxihidróxido sucroférico

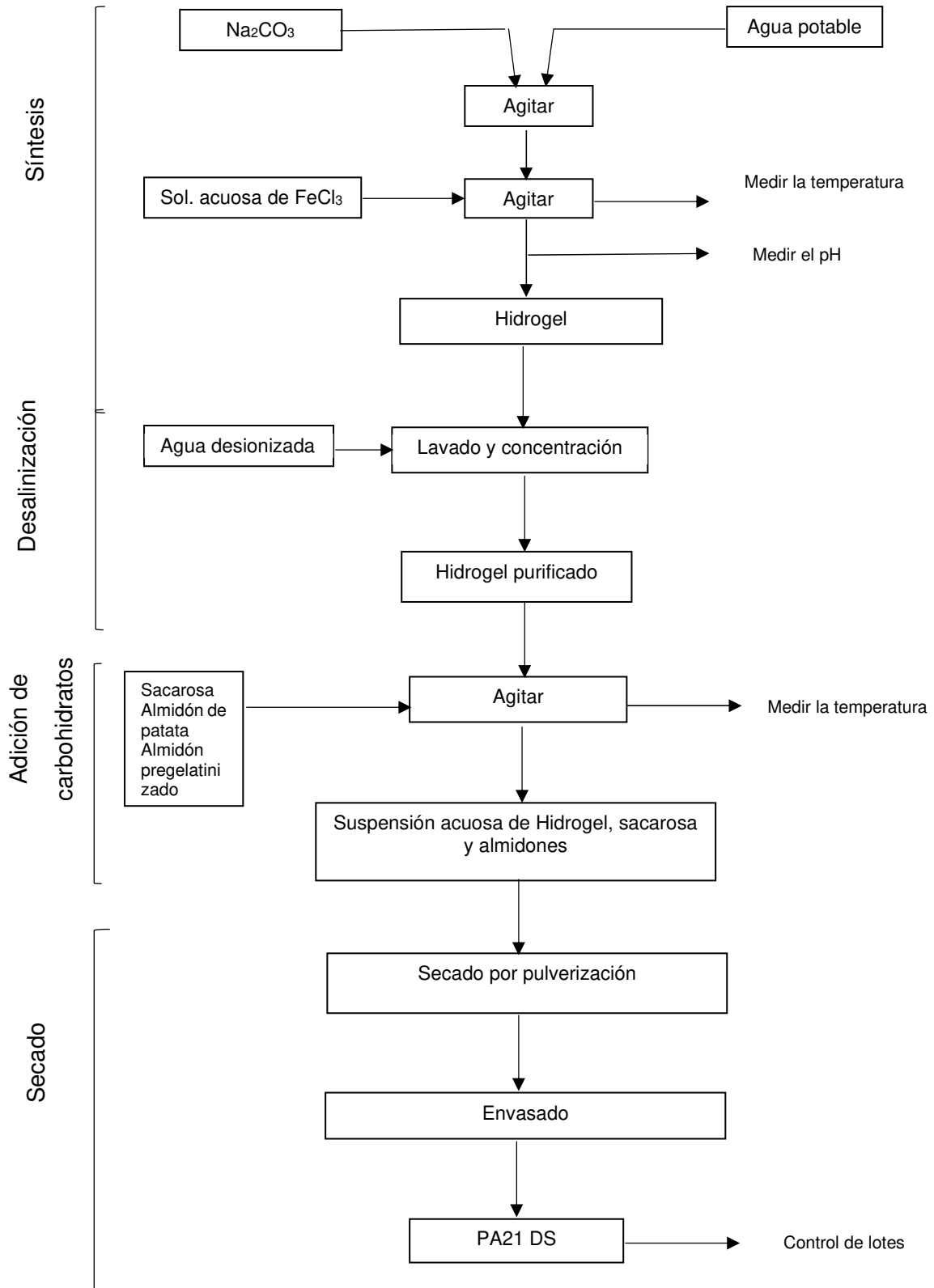


Figura 2: Distribución del tamaño de Partícula del Principio Activo PA21 analizado utilizando un analizador de tamaño de partícula de Beckman Coulter (LS 13 320).

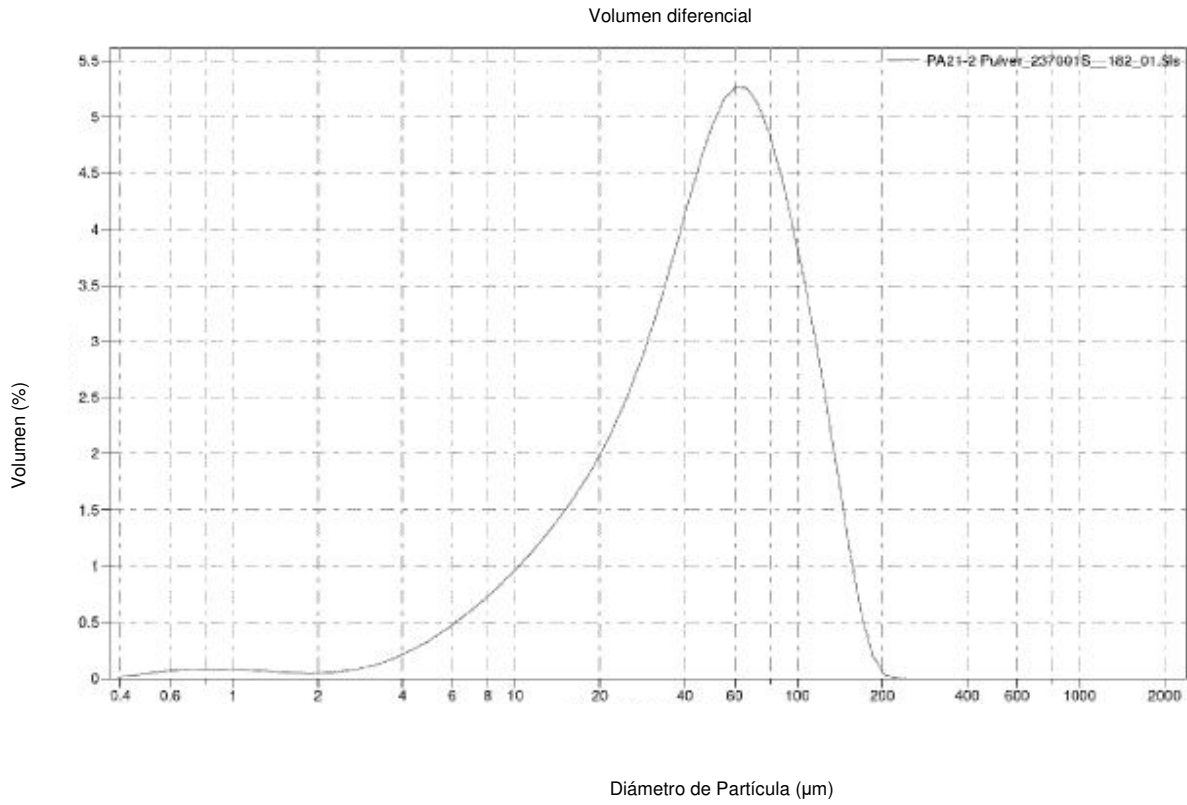


Figura 3: Dureza en función del d50 de las partículas de oxihidróxido sucroférico.

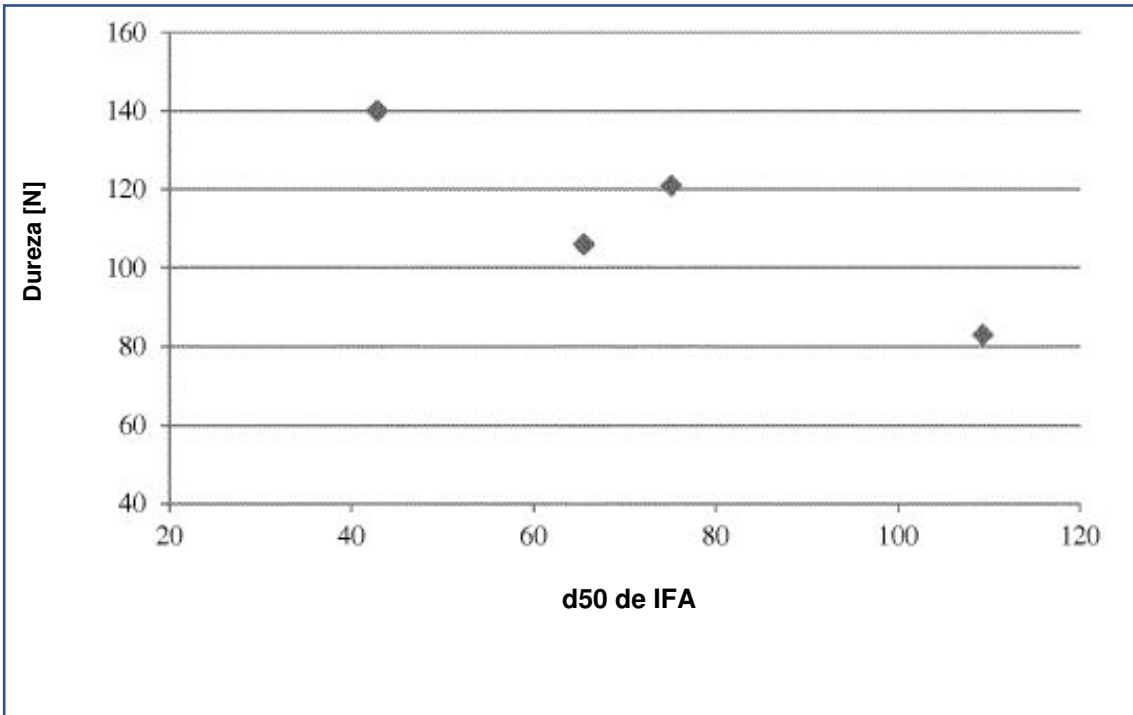


Figura 4: Perfil de fuerza de compresión de una tableta con partículas de oxihidróxido sucroférico con un d50 de 50  $\mu\text{m}$ .

