

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 950 337**

51 Int. Cl.:

|                   |                             |           |
|-------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>A61K 9/70</b>  | (2006.01) <b>A61P 13/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 9/00</b>  | (2006.01) <b>A61P 13/12</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 9/16</b>  | (2006.01) <b>A61P 19/08</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 9/20</b>  | (2006.01) <b>A61K 33/26</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 47/02</b> | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 3/00</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 3/12</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 5/18</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 7/00</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 7/08</b>  | (2006.01)                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2008** **E 21176696 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023** **EP 3895699**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden oxi-hidróxido de hierro**

30 Prioridad:

**16.11.2007 EP 07120837**

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

**09.10.2023**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WEIBEL-FURER, LUDWIG y  
PHILIPP, ERIK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 950 337 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden oxi-hidróxido de hierro

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden oxi-hidróxido de hierro en alta carga en una forma adecuada para la administración oral y, en particular, para la administración de un sistema de administración oral, como formas farmacéuticas para tragarlas intactas (por ejemplo, recubiertas con una película) o como formas farmacéuticas capaces de una rápida desintegración, así como a métodos para la producción de las mismas.

**Antecedentes**

En pacientes con insuficiencia renal crónica se produce un incremento patológico de la concentración de fosfato en el suero debido a la disminución de la velocidad de filtración glomerular. El hiperparatiroidismo secundario que se establece con ello tiene que considerarse como una de las causas de la ocurrencia de la osteopatía renal. Normalmente se hacen intentos para mantener el balance de fosfato en equilibrio mediante diálisis o mediante la administración de agentes adsorbentes de fosfato orales los cuales suprimen la reabsorción de los fosfatos alimentarios en el tracto gastrointestinal, o mediante la combinación de ambos métodos, pero con el estado actual de la técnica esto no es lo bastante eficiente, no es económico, o está cargado de efectos secundarios.

Recientemente, se han descrito (documento EP 0 868 125) nuevos y efectivos agentes de adsorción de fosfatos basados en oxi-hidróxido de hierro, que en particular contienen beta-oxi-hidróxido de hierro estabilizado por un agente de estabilización tal como un carbohidrato y/o un ácido húmico. Estos agentes adsorbentes muestran una capacidad de adsorción de fosfato superior en disoluciones acuosas, por ejemplo, para la adsorción de fosfatos inorgánicos y fosfatos enlazados a productos alimenticios (documento EP 0 868 125) y se ha mostrado que son eficientes aglutinantes orales del fosfato en el tratamiento de la hiperfosfatemia (Nephrol. Dial. Transplant 14, 863, 1999).

Para conseguir la máxima eficiencia mientras se mantiene un buen cumplimiento del paciente es deseable que tales agentes adsorbentes puedan administrarse en altas dosificaciones. Sin embargo, los agentes adsorbentes del fosfato con altos contenidos de hierro no están aún disponibles. Factores tales como la facilidad de administración en general, sabor inaceptable, así como problemas de almacenamiento y estabilidad, limitan la aplicabilidad de los agentes aglutinantes del fosfato actualmente disponibles.

El documento WO 2006/000547 del presente solicitante describe un procedimiento para preparar un agente adsorbente de fosfato basado en hierro-sulfato, el cual puede usarse para prevenir y tratar afecciones hiperfosfatémicas. Se describen composiciones de oxi-hidróxido de hierro, que se preparan a partir de sulfato y/o nitrato férrico, que contienen un agente estabilizante seleccionado de ácido húmico y carbohidratos y que tienen un contenido de hierro de como máximo 20,3 a 22,3 % en peso. Estas composiciones se obtienen por evaporación en un rotavapor. No se describen formulaciones orales específicas, tales como comprimidos. Se explica que las composiciones de hierro pueden formularse en comprimidos u otras formulaciones orales junto con excipientes y compuestos auxiliares usuales. Esto quiere decir que los comprimidos obtenidos a partir de composiciones de oxi-hidróxido de hierro pueden tener un contenido de hierro de como máximo 20 % (p/p) correspondiente a 32 % (p/p) de oxi-hidróxido de hierro.

El documento EP 1 757 299 del presente solicitante describe compuestos tipo complejos de carbohidratos de hierro (III) y se usan para el tratamiento oral o parenteral de la deficiencia de hierro en pacientes que tienen la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. En el documento se hace referencia a comprimidos de película Maltofer® que contienen 100 mg de hierro (III). El contenido de hierro del comprimido es 16 % en peso correspondiente a 25,6 % p/p de oxi-hidróxido de hierro. Se pretende que la preparación se use para tratar la deficiencia de hierro, esto es, para liberar hierro (III), al contrario que los agentes adsorbentes de fosfato que se definen en la presente invención. No se describe ningún procedimiento de secado.

El documento WO 92/01458 describe compuestos de oxi-hierro, en particular óxidos de hierro, hidróxidos de hierro y oxi-hidróxidos de hierro, los cuales se formulan como una forma farmacéutica terapéutica para usar como un agente adsorbente de fosfato. No se describe ninguna formulación oral y no se menciona ninguna carga específica de hierro. Además, no se describe específicamente ningún excipiente ni métodos de fabricación, pero se hace referencia a "métodos y excipientes aceptables". Se dice que cada dosis oral puede contener de 50 mg a aproximadamente 500 mg o más de compuestos de oxi-hierro. Según el estado de la técnica, los comprimidos que contienen 500 mg de compuestos de oxi-hierro, los cuales son necesarios con el fin de conseguir un grado deseado de adsorción de fosfatos, serían de un tamaño tan enorme que no podrían ser tragados por el paciente. El documento no describe ninguna cosa para obtener una alta carga de hierro.

El documento US 5.514.281 describe oxi-hidróxidos de hierro polinucleares enlazados a un soporte tal como un copolímero saponificado de diviniletileno-urea-acetato de vinilo, Lewatit R®, sílice, vidrios y soportes orgánicos porosos modificados con dextrano. Se informa que la carga máxima de hierro de un soporte que porta hierro (III) es

29,3 % en peso seco. El producto se forma a partir de un soporte seco, el cual se hincha, y puede no ser secado seguidamente ya que de lo contrario la eliminación de fosfato de un dializado no funciona en absoluto. Ninguno de los ejemplos en el documento US 5.514.281 describe una formulación seca en forma de comprimido para la administración oral. Los ejemplos dados que describen adsorbentes están todos destinados para el uso extracorpóreo y ninguno de los soportes usados para su producción es aplicable para el uso medicinal. La preparación de una formulación oral es sólo descrita como "pensada en polvo para...". Estos productos se desarrollan para liberar hierro.

Para una amplia gama de fármacos, las formas farmacéuticas orales, tales como los comprimidos, son claramente la forma de administración preferida. Esto es debido al alto grado de aceptabilidad y cumplimiento por parte del paciente (porque proporcionan una dosificación exacta y son fáciles de administrar) así como a las características ventajosas durante y después de la fabricación, tales como que muestran típicamente estabilidad física y química satisfactorias, que son convenientes para el envasado, transporte y administración y ofrecen ventajas en la velocidad de fabricación y en el coste.

Sin embargo, las formas farmacéuticas orales necesitan características de desintegración cuidadosamente diseñadas para conseguir la biodisponibilidad deseada para el fármaco incorporado, es decir, la disolución tiene que preceder a la absorción, en el caso de comprimidos de liberación inmediata deben desintegrarse rápidamente después de la ingestión con el fin de facilitar la disolución del fármaco. Por otra parte, la carga de fármaco de las formulaciones convencionales de comprimidos está con frecuencia limitada debido a la irritación gastrointestinal potencial (provocada por una concentración localmente alta) y/o al cumplimiento del paciente (el cual limita el tamaño y la forma para conseguir que se trague fácilmente).

Estas limitaciones han impedido el desarrollo de un sistema de administración oral efectivo de oxi-hidróxido de hierro como aglutinante de fosfato con altas cargas.

Los solicitantes han encontrado ahora que el oxi-hidróxido de hierro (de aquí en adelante también denominado agente activo), y en particular el oxi-hidróxido de hierro que contiene beta-oxi-hidróxido de hierro y, en particular, que, además, contiene un carbohidrato y/o un ácido húmico que puede actuar como un agente de estabilización como se describe en el documento EP 0 868 125 B1, puede ser formulado con éxito en forma de un sistema de administración oral con altas cargas (de aquí en adelante también llamadas composiciones farmacéuticas o composiciones de la invención), preferiblemente como formas farmacéuticas para tragarlas intactas (por ej., recubiertas con una película) o como formas farmacéuticas capaces de una rápida desintegración (en la cavidad oral o en una pequeña cantidad de líquido antes de la ingestión). Así, las composiciones farmacéuticas de la invención son capaces de conseguir tanto altas cargas como características adecuadas de desintegración a la vez que mantienen un tamaño mínimo y son así capaces de superar los inconvenientes de las formulaciones actualmente conocidas.

Las composiciones de la invención tienen una baja tasa de liberación de hierro de por debajo de 2,5 % p/p, lo cual es esencial para los agentes adsorbentes de fosfato. En contraste a eso, las composiciones usadas para tratar la deficiencia de hierro tienen una alta tasa de liberación de hierro y por tanto son una forma completamente diferente de las composiciones de la invención.

Además, se encontró que las composiciones farmacéuticas de la invención pueden obtenerse preferiblemente por medio de moldeo convencional o métodos de fabricación de comprimidos, más preferiblemente métodos de fabricación de comprimidos por compresión directa, en presencia de uno o más excipientes que cumplan en uno las funciones de, por ejemplo, aglutinante y/o carga y/o disgregante.

Además, se encontró que puede eliminarse cualquier sabor desagradable asociado con el agente activo, si se administran como formas farmacéuticas capaces de desintegrarse en la cavidad oral, usando agentes que enmascaran el sabor, edulcorantes y/o agentes potenciadores del sabor adecuados.

Además, se encontró que pueden obtenerse formulaciones de comprimidos favorables con una carga particularmente alta de hierro-oxi-hidróxido, si están compuestos de cantidades sustanciales de un polvo con capacidad de fluir que ha sido preparado mediante secado por atomización de una suspensión acuosa de los ingredientes.

## Sumario de la invención

Un objeto de la invención consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan oxi-hidróxido de hierro en una forma adecuada para la administración oral, en particular, como sistema de administración oral con altas cargas, preferiblemente como formas farmacéuticas para tragarlas intactas (por ejemplo, recubiertas con una película) o como formas farmacéuticas capaces de una rápida desintegración (en la cavidad oral o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión).

En una realización preferida, la composición farmacéutica que contiene oxi-hidróxido de hierro comprende uno o más carbohidratos y/o ácido húmico, preferiblemente un carbohidrato, tal como un monosacárido, disacárido o polisacárido, preferiblemente sacarosa (sucrosa), almidón, agarosa, dextrano, dextrina, celulosa y derivados de cada uno de estos. Esos carbohidratos y/o el ácido húmico pueden actuar como un agente estabilizante, como se describe en el

documento EP 0 868 125 B1. Aparte de esto o además de esto, el/los carbohidrato(s) y/o el ácido húmico pueden actuar como un aglutinante y/o carga y/o disgregante.

En aún otra realización, las composiciones de la invención comprenden uno o más aditivos enmascarantes del sabor y/o colorantes tales como agentes saborizantes, edulcorantes, agentes potenciadores del sabor, colorantes, y similares.

Dependiendo del uso pretendido del comprimido, es decir, si es para tragarlo intacto o para una desintegración rápida (en la cavidad oral o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión), tal como, por ej., un comprimido masticable, si se desea pueden añadirse excipientes usuales, tales como superdisgregantes, agentes deslizantes, lubricantes, antioxidantes, compuestos auxiliares de compresión y similares. Si se desea, el comprimido puede recubrirse con agentes formadores de películas usuales.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención están en cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración oral y, en particular, incluyen comprimidos y píldoras, en una forma para tragarlos intactos (por ejemplo, recubiertos con una película) o en una forma capaz de una rápida desintegración (en la cavidad oral después de la ingestión o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión), incluyendo una forma masticable, polvos secos, gránulos, cápsulas o bolsitas que contengan éstos, gránulos, obleas, películas, pastillas y similares.

Un objeto adicional de la invención consiste en proporcionar métodos para formular un sistema de administración oral según la invención, en particular, un sistema de administración oral como formas farmacéuticas para tragarlas intactas (por ejemplo, recubiertas con una película) o como formas farmacéuticas capaces de desintegrarse rápidamente (en la cavidad oral o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión), que comprenda oxi-hidróxido de hierro en cargas altas, por medio de métodos de fabricación de comprimidos o moldeo convencionales, preferiblemente métodos de fabricación de comprimidos por compresión directa.

#### Descripción detallada de la invención

Así, en un primer aspecto la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden oxi-hidróxido de hierro como un agente activo en cargas altas y en una forma adecuada para la administración oral que muestre las características de desintegración deseadas. Según la reivindicación 1, la composición farmacéutica que comprende oxi-hidróxido de hierro en alta carga, en una forma adecuada para la administración oral seleccionada de comprimidos masticables, gránulos o bolsitas que contienen estos gránulos, en donde el oxi-hidróxido de hierro está presente en una cantidad de 10 a 80 % (p/p), expresada con relación al peso total de la composición, y en una cantidad de 700 a 1700 mg por forma farmacéutica, y en donde la composición contiene al menos un carbohidrato seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, dextrina y almidón, y más de 70 % del peso total de los ingredientes está formado por los ingredientes seleccionados de oxi-hidróxido de hierro, sacarosa, almidón natural, almidón pregelatinizado, un superdisgregante, dextrina y agua.

En particular, la presente invención se dirige a tales composiciones farmacéuticas oralmente administrables con altas cargas del agente activo, como formas farmacéuticas para tragarlas intactas (por ejemplo, recubiertas con una película) o como formas farmacéuticas capaces de desintegrarse rápidamente (en la cavidad oral o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión).

Como se indicó anteriormente en la presente memoria, la expresión "agente activo" cuando se usa en la presente memoria incluye hierro (III)-oxi-hidróxido. Al hierro (III)-oxi-hidróxido o al hierro (III)-óxido-hidróxido usualmente se le denomina como  $\text{FeO}(\text{OH})$  o  $\text{Fe}_2\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ . Tales oxi-hidróxidos de hierro para ser usados según la presente invención se forman usualmente tras la hidrólisis y precipitación en disoluciones de sales de hierro (III) (véase, por ejemplo, Römpf Lexiton Chemie, 10. Auflage, 1997; U. Schwertmann, R.M. Cornell "Iron Oxides in the Laboratory", VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1991, páginas 95 – 100). La expresión "oxi-hidróxido de hierro" incluye por tanto, en particular, cuando se usa en la presente memoria  $\text{FeOOH}$  alfa, beta, gamma y delta, y sus mezclas. Preferiblemente, el oxi-hidróxido de hierro comprende  $\text{FeOOH}$  beta opcionalmente en mezcla con otro u otros oxi-hidróxidos de hierro.

Los oxi-hidróxidos de hierro para ser usados según la presente invención se preparan preferiblemente añadiendo una base a una disolución acuosa de una sal de hierro (III) como se describe en el documento EP 0868125 B1, y subsiguiente secado.

Preferiblemente, se usa oxi-hidróxido de hierro estabilizado mediante un agente de estabilización.

La expresión "oxi-hidróxido de hierro, el cual es estabilizado mediante un agente de estabilización" incluye preferiblemente un oxi-hidróxido de hierro junto con un agente de estabilización, el cual incluye en particular carbohidratos y ácido húmico. Como se describe en el documento EP 0868125 B1 tal agente de estabilización usualmente no está enlazado como un compuesto complejo al oxi-hidróxido de hierro, lo cual quiere decir, por ejemplo, que un agente de estabilización soluble en agua puede separarse lavando con agua el oxi-hidróxido de hierro estabilizado. Como además se describe en el documento EP 0868125 B1, se supone que el agente de estabilización estabiliza el oxi-hidróxido de hierro contra el envejecimiento, conservando de este modo su capacidad de adsorción

de fosfato. Esto quiere decir que un oxi-hidróxido de hierro estabilizado tiene en general una mayor capacidad de adsorción de fosfato (como se mide en el documento EP 0868125 B1) comparado con un oxi-hidróxido de hierro no estabilizado. Según la presente invención, un "oxi-hidróxido de hierro, el cual es estabilizado mediante un agente de estabilización" preferido comprende beta oxi-hidróxido de hierro estabilizado como se describe en el documento EP 0868125 B1 con al menos un carbohidrato y/o ácido húmico.

En general, debido a su naturaleza química los oxi-hidróxidos de hierro usados y administrados según la presente invención no son esencialmente absorbidos por el cuerpo humano, es decir, son esencialmente no bioabsorbibles.

Por consiguiente, la expresión "agente de estabilización" cuando se usa en la presente memoria incluye preferiblemente al menos un carbohidrato y/o ácido húmico, en particular, como se describe en el documento EP 0868125 B1. En una realización, el al menos un carbohidrato es soluble e incluye al menos un mono, di o polisacárido, tales como agarosa, dextrano, dextrina, derivados de dextrano, celulosa y derivados de celulosa, sacarosa (sucrosa), maltosa o lactosa, agente de estabilización sacarosa (sucrosa), dextrina o almidón.

El término "almidón" cuando se usa en la presente memoria incluye cualquier producto de almidón convencionalmente usado (tales como almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de tapioca) en forma natural, pregelatinizada, degradada, modificada y derivatizada, preferiblemente adecuada para la compresión directa, y mezclas de las mismas.

Los productos preferidos incluyen almidón natural y pregelatinizado, tal como en una mezcla que tiene una relación (natural:pregelatinizado) en el intervalo de 10:1 a 0,5:1, preferiblemente en el intervalo de 3:1 a 0,5:1, más preferiblemente en el intervalo de 2:1 a 1:1. El uso de una mezcla de almidón natural y pregelatinizado ha resultado ser particularmente ventajoso en la fabricación de un comprimido con una alta carga de hierro, ya que permite la preparación de una premezcla estabilizada la cual puede comprimirse para formar un comprimido adecuado directamente o con una pequeña cantidad de otros excipientes.

En una realización específica, el agente de estabilización seleccionado puede estar presente en una cantidad de 1,0 a 50 % (p/p), preferiblemente 5,0 a 30 % (p/p).

Todos los % en peso (p/p) a lo largo de esta descripción se expresan con relación al peso total de la composición farmacéutica, si no se indica otra cosa. La expresión "alta carga", cuando se usa en la presente memoria, indica que el oxi-hidróxido de hierro está presente en una cantidad de 10 a 80 % (p/p), más preferiblemente 30 a 65 % (p/p). El contenido de oxi-hidróxido de hierro se calcula como aproximadamente 1,6 x el contenido de hierro.

Así, los valores anteriormente mencionados corresponden a un contenido de hierro de 6 a 50 % p/p, más preferiblemente 19 a 41 % (p/p).

En realizaciones preferidas de la invención se consiguen incluso mayores cargas, señaladamente más que 50 % (p/p) a 90 % (p/p) de oxi-hidróxido de hierro, preferiblemente 56 % - 65 % (p/p) correspondiente a 31 a 56 % (p/p), preferiblemente 35 % a 41 % (p/p) de hierro.

De lo contrario, el oxi-hidróxido de hierro está preferiblemente presente en una cantidad de > 300 mg por forma farmacéutica, más preferiblemente de 300 a 2000 mg por forma farmacéutica. Según la reivindicación 1, la cantidad es de 700 a 1700 mg por forma farmacéutica. Se entiende que la cantidad de agente activo depende de la ruta de administración pretendida, es decir, la cantidad presente en los comprimidos para tragarlos intactos (recubiertos con una película) es preferiblemente de 350 a 850 mg, mientras que la cantidad presente en formas farmacéuticas orales capaces de una rápida desintegración (en la cavidad oral o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión) es preferiblemente de 700 a 1700 mg.

Además del agente activo, las composiciones farmacéuticas convencionales típicamente contienen un número de ingredientes inactivos adicionales conocidos como excipientes y/o aditivos. En particular, cuando la cantidad de agente activo requerida para cumplir un efecto terapéutico, nutritivo o químico deseado es muy pequeña, la presencia de diluyentes, cargas, aglutinantes, excipientes y agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes, y edulcorantes, agentes enmascarantes del sabor, colorantes inertes, y agentes similares usualmente es crítica para asegurar la practicabilidad y la conveniencia de fabricar formas farmacéuticas orales para conseguir una administración exacta y efectiva del agente activo.

En contraste, en el caso de las composiciones farmacéuticas administradas oralmente que tienen altas cargas del agente activo, como en la presente invención, tales ingredientes adicionales inactivos están minimizados, ya que el tamaño de una composición farmacéutica administrada oralmente es un rasgo crítico para conseguir un buen cumplimiento del paciente.

Como se explicó anteriormente, un carbohidrato tal como un mono, di o polisacárido, preferiblemente sacarosa (sucrosa), almidón, agarosa, dextrano, dextrina, celulosa y derivados de cada uno de éstos, más preferiblemente sacarosa (sucrosa), dextrina o almidón, puede, aparte de o además de su efecto estabilizante sobre el oxi-hidróxido

de hierro, actuar como un aglutinante y/o carga y/o agente disgregante en la composición farmacéutica de la presente invención.

Por tanto, una composición preferida de la invención puede comprender oxi-hidróxido de hierro en las cantidades especificadas anteriormente, un agente de estabilización a seleccionar en una cantidad de 1,0 a 50 % (p/p), preferiblemente 5,0 a 30 % (p/p), y un excipiente a seleccionar, diferente del agente de estabilización, en una cantidad de 1,0 a 50 % (p/p), preferiblemente 5,0 a 30 % (p/p), cada uno expresado con relación al peso total de la composición.

En otra realización, las composiciones de la invención comprenden uno o más aditivos enmascarantes del sabor y colorantes tales como agentes saborizantes, edulcorantes, agentes potenciadores del sabor, colorantes, y similares, los cuales se usan típicamente para formas farmacéuticas orales.

Los agentes enmascarantes del sabor, tales como un agente potenciador del sabor, un agente saborizante, y/o un edulcorante natural o no natural, incluyendo un edulcorante intenso, se incorporan a las formas farmacéuticas orales, tales como las formas farmacéuticas masticables, para darlas un sabor más agradable o para enmascarar uno desagradable.

Los edulcorantes típicos incluyen, pero no se limitan a, un azúcar el cual es dextrosa, sacarosa, fructosa, lactosa, azúcar para confitería, azúcar en polvo, o es un poliol que es sorbitol (por ej., Neosorb), xilitol, maltitol, maltosa y polidextrosa, o una de sus mezclas. Los edulcorantes intensos típicos incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, sucralosa, acesulfamina K, y/o derivados de sacarina, o una mezcla de los mismos. Otros edulcorantes o agentes potenciadores del sabor adecuados incluyen glicósidos tales como neohesperidina dihidrocalcona (neohesperidina DC o NHDC), glicirrizina, glutamato, y similares. Los últimos pueden usarse en muy pequeñas cantidades y por tanto puede también denominarse de aquí en adelante agentes potenciadores del sabor. Todos los anteriores son adecuados para ser usados solos o como mezclas con otros agentes edulcorantes y/o agentes saborizantes. Estas sustancias aseguran una gran persistencia del sabor dulce y cubren cualquier regusto indeseado. Los edulcorantes y/o agentes potenciadores del sabor preferidos incluyen glicósidos tales como neohesperidina dihidrocalcona.

En una realización, el edulcorante a escoger puede estar presente en una cantidad de 0,01 a 2,5 % (p/p), preferiblemente 0,1 a 1,5 % (p/p), lo más preferiblemente 0,2 a 1,0 % (p/p), con relación al peso total de la composición.

El agente potenciador del sabor a escoger puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 50 ppm, preferiblemente 1 a 10 ppm, lo más preferiblemente 1 a 5 ppm, con relación al peso total de la composición.

Los agentes saborizantes típicos incluyen cualquier agente saborizante natural y no natural adecuado para aplicaciones farmacéuticas, tales como agentes saborizantes derivados de una especie, fruta o jugo de frutas, vegetales o jugos vegetales, y similares, por ejemplo saborizantes basados en cacao, caramelo, vainilla, manzana, melocotón, baya (por ej., mora, grosella, grosella negra, fresa, frambuesa, arándano, etc.), menta, panettone, miel, nuez, malta, cola, verbena o cualquiera de sus combinaciones, tales como, por ejemplo, caramelo/vainilla, fruta/crema (por ej., fresa/crema) y similares.

En una realización, el agente saborizante a escoger puede estar presente en una cantidad de 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 0,1 a 5 % (p/p), lo más preferiblemente 0,1 a 1 % (p/p), con relación al peso total de la composición.

Por tanto, otra composición de la invención puede comprender oxi-hidróxido de hierro en las cantidades especificadas anteriormente, un agente de estabilización a seleccionar en una cantidad de 1,0 a 50 % (p/p), preferiblemente 5,0 a 30 % (p/p), un excipiente a seleccionar, diferente del agente de estabilización, en una cantidad de 1,0 a 50 % (p/p), preferiblemente 5,0 a 30 % (p/p), y un agente potenciador del sabor a seleccionar, en una cantidad de 0,1 a 50 ppm, preferiblemente 1 a 10 ppm, lo más preferiblemente 1 a 5 ppm, y/o un agente saborizante a escoger, el cual puede estar presente en una cantidad de 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 0,1 a 5 % (p/p), lo más preferiblemente 0,1 a 1 % (p/p), cada uno con relación al peso total de la composición.

En aún otra realización pueden añadirse a las composiciones de la invención, si se desea, excipientes, tales como superdisgregantes, deslizantes, lubricantes, antioxidantes y similares, dependiendo del uso pretendido del comprimido, es decir, si es para tragarlo intacto o para una rápida desintegración (en la cavidad oral o en una pequeña cantidad de líquido antes de la ingestión).

Así, en una realización particular, las composiciones de la invención pueden, además, comprender un superdisgregante.

El término "superdisgregante" cuando se usa en la presente memoria se refiere a un grupo de agentes de desintegración bien conocidos por un experto en la técnica, los cuales pueden usarse en una cantidad fraccionaria de los disgregantes normales para obtener el mismo efecto de facilitar la desintegración o "ruptura" de la forma farmacéutica después de la administración. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidonas reticuladas (comercialmente disponibles como Kollidon® CL y Polyplasdone® XL), particularmente crospovidone®, almidones modificados, particularmente almidón glicolato de sodio (comercialmente disponible con los nombres

comerciales Primojel® y Explotab®), almidón 1500, celulosas modificadas, particularmente croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada, comercialmente disponible con el nombre comercial Ac-Di-Sol), LHPC (hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución) y Veegum®. Ejemplos preferidos para usar en el comprimido según la invención incluyen polivinilpirrolidonas reticuladas y almidones modificados, particularmente almidón glicolato de sodio.

Según la invención, el superdisgregante estará presente en el comprimido en una cantidad de 0,1 a 10 % (p/p), preferiblemente 0,5 a 8 % (p/p), más preferiblemente 2,5 a 6 % (p/p), con relación al peso total de la composición. El superdisgregante puede ser un superdisgregante único o una combinación de superdisgregantes o puede usarse en combinación con uno o más disgregantes comunes, tales como, por ejemplo, almidones, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, ácido algínico, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, poliacrilina de potasio, y similares.

Así, otra composición de la invención puede comprender oxi-hidróxido de hierro en las cantidades especificadas anteriormente, un agente de estabilización a seleccionar en una cantidad de 1,0 a 50 % (p/p), preferiblemente 5,0 a 30 % (p/p), un excipiente a seleccionar, diferente del agente de estabilización, en una cantidad de 1,0 a 50 % (p/p), preferiblemente 5,0 a 30 % (p/p), comprendiendo dicho excipiente un superdisgregante en una cantidad de 0,1 a 10 %, preferiblemente 0,5 a 8 % (p/p), más preferiblemente 2,5 a 6 % (p/p), y un agente potenciador del sabor en una cantidad de 0,1 a 50 ppm (p/p), preferiblemente 1 a 10 ppm (p/p), más preferiblemente 1 a 5 ppm (p/p), y/o un agente saborizante a seleccionar en una cantidad de 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 0,1 a 5 % (p/p), más preferiblemente 0,1 a 1 % (p/p), todos los intervalos en peso son con relación al peso total de la composición.

En aún otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender, además, un agente deslizante y/o lubricante.

Los términos "agente deslizante" y/o "lubricante" cuando se usan en la presente memoria, se refieren a un grupo de aditivos que se usan para facilitar la fabricación de comprimidos consiguiendo una capacidad de fluir, compresibilidad y propiedades semejantes adecuadas. Ejemplos de agentes deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, óxido de magnesio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado tipo I, benzoato de sodio, lauril-sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, talco, estearato de cinc, derivados de sílice, tales como sílice coloidal (por ej., Aerosil®), sílice pirógena, silicoaluminato de sodio hidratado, dióxido de silicio coloidal, y aceite mineral y aceite mineral ligero.

Los agentes deslizantes preferidos incluyen óxido de magnesio, estearato de magnesio, talco, sílice coloidal.

En una realización, el agente deslizante a seleccionar puede estar presente en una cantidad de 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 0,1 a 5 % (p/p), lo más preferiblemente 1 a 2 % (p/p), con relación al peso total de la composición.

Otros aditivos específicamente usados para formas farmacéuticas orales capaces de una rápida desintegración en la cavidad oral, pueden incluir agentes salivantes (compuestos que son capaces de estimular la producción de saliva) para facilitar su tragado. En general, éstos son ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, ácido cítrico, ácido málico, tartrato, o los compuestos Optamint® y Optaflow®. Debe tenerse cuidado de que la liberación de hierro no sea aumentada por el uso de tales compuestos ácidos, por ejemplo, ácido cítrico, y la cantidad de estas sustancias tiene por lo tanto que escogerse convenientemente. En una realización, el ácido a seleccionar puede estar presente en una cantidad de 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 0,1 a 5 % (p/p), lo más preferiblemente 2 a 5 % (p/p), con relación al peso total de la composición.

Como se mencionó anteriormente, las composiciones farmacéuticas están en una forma adecuada para la administración oral para la separación selectiva de fosfato inorgánico y, en particular, para la administración como un sistema de administración oral, como formas farmacéuticas recubiertas con una película para tragarlas intactas o como formas farmacéuticas capaces de desintegración (en la cavidad oral o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión).

Por tanto, la composición farmacéutica de la invención incluye cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración oral y, en particular, puede incluir comprimidos y píldoras, en una forma para tragarlos intactos (por ejemplo, recubiertos con una película) o en una forma capaz de una rápida desintegración (en la cavidad oral después de la ingestión o en una cantidad pequeña antes de la ingestión), incluyendo una forma masticable, polvos secos, gránulos, cápsulas o bolsitas que contengan estos gránulos, obleas, pastillas, y similares. La forma para tragarlos intactos puede estar recubierta con una película, si se desea.

Las formas farmacéuticas preferidas incluyen comprimidos y píldoras, en una forma para tragarlos intactos (por ejemplo, recubiertos con una película) o en una forma masticable, gránulos y cápsulas o bolsitas que contengan estos gránulos, y pastillas.

En el caso de las formas farmacéuticas oralmente administrables, si se desea recubiertas con una película, estas se tragan intactas y la desintegración tiene lugar en el estómago, tras lo que se libera el agente activo para la adsorción de fosfato con el fin de reducir su absorción sistémica.

5 La expresión "recubierto(a) con una película" cuando se usa en la presente memoria se refiere a una mezcla de excipientes farmacéuticamente aceptables, la cual se aplica típicamente a un comprimido, perlas, gránulos o partículas de ingrediente activo que se comprimen para formar comprimidos. Alternativamente, también puede combinarse con, mezclarse con o de cualquier otra forma añadirse al agente activo. Se entiende que el recubrimiento escogido tiene  
10 que ser compatible con el agente activo. Además, se entiende que un experto en la técnica sabrá cómo manipular el recubrimiento para conseguir la desintegración en el estómago escogiendo los excipientes que constituyen el recubrimiento, su tipo y/o su espesor.

15 En una realización preferida, el recubrimiento de película se aplica a una composición farmacéutica que comprende el oxi-hidróxido de hierro y al menos un excipiente en forma comprimida.

Los polímeros adecuados para el recubrimiento de película según la presente invención son solubles a un pH de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 5, tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) sola y/o en combinación con hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, resinas acrílicas y  
20 polivinilpirrolidona y gelatina u otras preparaciones de recubrimientos de película comercialmente disponibles tales como Dri-Klear® (Crompton & Knowles Corp., Mahwah, N.J.) u Opadry® (Colorcon, West Point, Pa.).

El recubrimiento de película preferido de esta invención está compuesto de un producto comercial de recubrimiento de película diseñado para recubrir una película acuosa que contenga la resina soluble en agua formadora de la  
25 película, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol (u otros agentes plastificantes adecuados tales como propilenglicol o glicerina) y que opcionalmente contiene dióxido de titanio (u otro colorante o agente opacificante). Tal producto está comercialmente disponible con el nombre comercial de Opadry® White (Colorcon, West Point, Pa.).

Una mezcla adecuada para recubrir puede comprender 0 a aproximadamente 20 % p/p de dióxido de titanio o colorante, aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y 0 a aproximadamente  
30 25 % p/p de polietilenglicol. La realización más preferida comprende 10,5 % de aditivos diferentes del agua, de los cuales 7,5 % es Opadry®, con relación al peso total del recubrimiento.

Esta mezcla para recubrir puede, además, comprender agentes saborizantes, agentes enmascarantes del sabor y  
35 agentes salivantes como se definieron anteriormente, en pequeñas cantidades tales como, por ejemplo, 0,1 a 1,0 % (p/p), preferiblemente 0,1 a 0,4 % basada en el peso de la mezcla total para recubrir. El agente saborizante y/o enmascarante del sabor preferido puede seleccionarse del grupo de agentes definidos anteriormente en la presente memoria. La cantidad preferida es fácilmente determinada equilibrando el objetivo de añadir una cantidad suficiente para enmascarar el sabor del núcleo del comprimido y proporcionar un gusto distinto, característico y agradable, y el  
40 objetivo de mantener el comprimido alejado de parecerse demasiado a un producto de caramelo. La intensidad deseada del agente saborizante y/o enmascarante del sabor puede variar dependiendo del tipo de comprimido y los recipientes pretendidos y de la identidad del agente saborizante y/o enmascarante del sabor.

La cantidad de recubrimiento depositado sobre el comprimido está típicamente en el intervalo de aproximadamente  
45 1,0 % a aproximadamente 6,0 % de ganancia de peso, preferiblemente de 2,0 % a 4,0 % de ganancia de peso, lo cual quiere decir la ganancia de peso del comprimido después del recubrimiento relativa al peso del comprimido sin recubrir.

En el caso de formas farmacéuticas oralmente administrables que se desintegran rápidamente, la desintegración ocurre inmediatamente después de la administración permitiendo liberar rápidamente el agente activo o formando en  
50 la cavidad oral pequeñas partículas que contienen el agente activo. Los tiempos de desintegración adecuados varían de 1 a 3 minutos. Un tiempo de desintegración preferido es típicamente menor que 30 segundos, medido según el método de ensayo estándar de la Farmacopea Europea.

Así, en una realización, la formulación es un comprimido fabricado mediante técnicas estándar de formación de  
55 comprimidos, tales como compresión directa y granulación vía seca, que comprende oxi-hidróxido de hierro, un agente estabilizante, un excipiente (diferente del agente estabilizante), incluyendo, en particular, uno o más edulcorantes, agentes potenciadores del sabor, agentes saborizantes, superdisgregantes, deslizantes, antioxidantes y similares. Tienen que evitarse las técnicas de procesado vía húmeda. Esto es debido al hecho de que en caso de usar disolventes orgánicos, típicamente isopropanol, el disolvente permanece en el granulado después de secar lo cual  
60 podría no ser compatible con la especificación del producto. En el caso de usar agua como un disolvente para la granulación vía húmeda se aumenta el hierro liberado desde el producto, lo cual debe evitarse en cualquier circunstancia para las composiciones adsorbentes de fosfato de la invención. Las técnicas de extrusión pueden causar problemas porque, cuando se usan altas cargas de hierro, se forman pequeñas bolas duras las cuales no son adecuadas para la invención ya que apenas muestran propiedades de adsorción del fosfato.

65



En la granulación vía seca, los componentes en polvo se mezclan típicamente ante de ser compactados, operación también denominada pre-compresión, para dar lingotes duros los cuales se muelen y tamizan a continuación antes de la adición de otros ingredientes y de la compresión final.

- 5 Preferiblemente, las composiciones de la invención son fabricadas por compresión directa, lo cual se puede considerar que es el procedimiento más simple y económico para producir comprimidos.

10 Según la reivindicación 1, más de 70 % del peso total de los ingredientes está formado por los ingredientes seleccionados de oxi-hidróxido de hierro, sacarosa, almidón natural, almidón pregelatinizado, un superdisgregante, dextrina y agua.

15 En una realización preferida de la invención, las composiciones de la invención se fabrican mezclando la mayor parte de los ingredientes (más que 50 %, preferiblemente más que 70 %, y más preferiblemente más que 90 % hasta 100 % del peso total de los ingredientes), por ejemplo, los ingredientes presentados en la tabla 1, en forma de una suspensión acuosa (cantidad de sustancia seca, por ejemplo, 1 a 50 % (p/p), preferiblemente 10 a 40 % (p/p), más preferiblemente 20 a 30 % (p/p)), sometiendo a dicha suspensión a procedimientos conocidos de secado por atomización en condiciones convencionales de exposición a gases calientes, tales como aire o preferiblemente nitrógeno, a temperaturas de 135°C a 200°C, para obtener un polvo con capacidad de fluir, el cual es opcional y subsiguientemente mezclado con ingredientes adicionales (por ej., como se muestra en la tabla 2) y subsiguientemente comprimido directamente bajo un intervalo de fuerzas de compresión, tales como de 10 a 20 kN, para obtener un comprimido. Preferiblemente, la suspensión contiene 3 a 9 % (p/p) de hierro, más preferiblemente 4 a 8 % (p/p), lo más preferiblemente 6 % (p/p).

25 Se ha de tener cuidado de que el diámetro y la altura de la columna de secado por atomización sean suficientemente grandes. Además, la temperatura tiene que escogerse en un intervalo en el que los excipientes y otros ingredientes ni se fundan ni caramelizan. Ambos procesos no conducen a un polvo seco sino a una masa sólida fundida, lo cual no es adecuado para la presente invención.

30 Preferiblemente, el polvo con capacidad de fluir, antes de ser transformado en comprimidos, se compacta primero usando un sistema de compactación vía seca con el fin de reducir la cantidad de polvo fino (polvo) y homogeneizar el tamaño de partícula. Al hacer esto se consigue una dureza de los comprimidos obtenidos en el intervalo de 25 a 400 N. La fuerza de compresión se ajusta en un intervalo que la dureza de los comprimidos obtenidos de la mezcla compactada es 50 a 100 N para los comprimidos masticables, y 100 a 200 N en el caso de comprimidos recubiertos o comprimidos para tragar. Si se usan estos intervalos, el tiempo de desintegración de los comprimidos obtenidos está dentro de la especificación requerida por la Farmacopea Europea.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que, en particular, debido a este método puede reducirse la cantidad de excipientes requerida para obtener comprimidos con propiedades adecuadas, por ejemplo, respecto a la resistencia, comportamiento de desintegración de los comprimidos, etc., mediante lo cual pueden producirse composiciones farmacéuticas, en particular en forma de comprimido, que tengan una alta carga de oxi-hidróxido de hierro.

40 Se entiende que las cantidades exactas de los ingredientes determinarán el tamaño y profundidad del comprimido. Los comprimidos capaces de una desintegración rápida (en la cavidad oral, es decir, comprimidos masticables, o en una cantidad pequeña de líquido antes de la ingestión) pueden tener cualquier forma geométrica, tal como redonda, cuadrada, triangular, etc. Típicamente, son redondas y preferiblemente tienen un diámetro de 15 a 30 mm, lo más preferiblemente 20 mm, y una altura de 2 a 8 mm, preferiblemente 4 a 6 mm. Los comprimidos recubiertos con una película para tragarlos intactos son típicamente de forma oblonga, por ejemplo, de aproximadamente 19 mm de longitud, 10 mm de anchura y 8 mm de altura. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y de ninguna manera limitantes. Un experto en la técnica sabrá escoger las formas apropiadas dependiendo de la cantidad de ingredientes totales.

La compresión debe ser suficiente para mantener los ingredientes juntos durante la administración de la dosis, a la vez que permite una rápida desintegración en la cavidad oral. Típicamente, se usan 10 a 20 kN.

55 En otra realización, la composición farmacéutica está en la forma de gránulos adecuados para la desintegración en la cavidad oral o la disolución rápida en pequeñas cantidades de agua. Los gránulos pueden prepararse por procedimientos de granulación bajo alta cizalla o preferiblemente de granulación en lecho fluido o mezclado (vía seca). Como se señaló anteriormente, tienen que evitarse las técnicas vía húmeda que usan disolvente. Los gránulos pueden rellenarse en cápsulas o saquitos para el almacenamiento y administración en la cavidad oral.

60 En una realización adicional, como alternativa al secado por atomización, la composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de una oblea. La oblea puede formarse comprimiendo un polvo, liofilizando una torta, o evaporando una suspensión, emulsión o gel. Alternativamente, los materiales secos mezclados pueden aplanarse o comprimirse en una máquina de compresión o entre rodillos para conformar el polvo en, por ej., una lámina que pueda cortarse a un tamaño apropiado que pueda insertarse en la cavidad oral. En una realización, la oblea se forma

suspendiendo el agente activo, el disolvente, el aglutinante u otros aditivos en un disolvente tal como agua. Se coloca una cantidad predeterminada de la suspensión en pocillos en un molde de plástico y se liofiliza en los pocillos para separar el agua y formar una oblea.

- 5 Como se mencionó anteriormente en la presente memoria, las composiciones de la invención están indicadas para usar en las indicaciones conocidas de oxi-hidróxido de hierro esencialmente no bioabsorbible, particularmente para la separación selectiva de fosfato inorgánico tal como en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

- 10 Por lo tanto, en un aspecto adicional la invención proporciona una composición de la invención para usar en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar la hiperfosfatemia que comprende administrar una composición de la invención a un paciente que lo necesite.

- 15 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de una composición de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hiperfosfatemia.

La utilidad de las composiciones de la invención puede observarse en ensayos clínicos estándar.

- 20 La cantidad exacta de oxi-hidróxido de hierro y de la composición a administrar depende de varios factores, por ejemplo, de la gravedad de la enfermedad, la duración deseada del tratamiento y similares.

La invención se explica en más detalle por medio de los siguientes ejemplos específicos, no limitantes:

## 25 Ejemplos

La compresión directa se realizó usando una prensa estándar de fabricación de comprimidos con una fuerza de compresión de 10 a 20 kN. Los procesos de secado por atomización se realizaron a una temperatura de 135 a 200°C.

## 30 Métodos de ensayo de comprimidos

La dureza de los comprimidos y el tiempo de desintegración se determinaron según métodos de ensayo estándar de la Farmacopea Europea.

## 35 Ejemplo 1: preparación de una premezcla de oxi-hidróxido de hierro estabilizado

- 40 Se preparó una premezcla de oxi-hidróxido de hierro estabilizado mezclando cantidades/relaciones de una suspensión de oxi-hidróxido de hierro (preparada según el documento EP 0 868 125 B1) con los excipientes según la tabla 1. Esta suspensión se sometió a secado por atomización de 135 a 200°C para obtener una premezcla en forma de un polvo con capacidad de fluir. Esta premezcla se sometió a compresión directa para obtener un comprimido, cuya composición se muestra en la tabla 1.

Tabla 1:

|  | Ej. 1a | Ej. 1b | Ej. 1c | Ej. 1d | Ej. 1e |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| Componente   | mg     | mg     | mg     | mg     | mg     |
| Fe-OOH   | 800    | 800    | 800    | 800    | 800    |
| Sacarosa <sup>1)</sup>   | 800    | 800    | 800    | 800    | -      |
| Almidón natural <sup>2)</sup>  | -      | 533    | 400    | 533    | -      |
| Almidón pregelatinizado <sup>3)</sup>  | 800    | 267    | 400    | 267    | -      |
| Polyplasdone® XL <sup>4)</sup>   | -      | -      | -      | 120    | -      |
| Dextrina <sup>2)</sup>   | -      | -      | -      | -      | 1600   |
| Agua <sup>5)</sup>   | 8400   | 8400   | 8400   | 8400   | 8400   |
| Tiempo de desintegración (segundos)  | nd     | nd     | nd     | 35     | Nd     |
| <sup>1)</sup> Estabilizante<br><sup>2)</sup> Carga/agente disgregante<br><sup>3)</sup> Estabilizante/aglutinante/carga/agente disgregante<br><sup>4)</sup> Superdisgregante<br><sup>5)</sup> El agua ya no está presente en la premezcla después del secado, excepto una porción remanente de aproximadamente 5 % del peso seco (total de los otros componentes) |        |        |        |        |        |

Ejemplo 2: preparación de comprimidos

Se preparó una mezcla seca mezclando los ingredientes según la tabla 2 y se sometieron a compresión directa para obtener un comprimido.

5

Tabla 2:

|                                   | Ej. 2a    | Ej. 2b    | Ej. 2c    | Ej. 2d    |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Componente                        | mg        | mg        | mg        | mg        |
| Premezcla (según el ejemplo 1a-d) | 2500 (1a) | 2500 (1b) | 2500 (1c) | 2500 (1d) |
| Sabor a escoger                   | 15        | 15        | 15        | 15        |
| NHDC                              | 0,025     | 0,025     | 0,025     | 0,025     |
| Aerosil®                          | 25        | 25        | 25        | 25        |
| Estearato de Mg                   | 12,5      | 12,5      | 12,5      | 12,5      |
| Explotab®                         | -         | 12,5      | 200       | -         |
| Polyplasdone® XL                  | -         | -         | -         | 50        |

Ejemplo 3: recubrimiento de comprimidos con una película

- 10 Los comprimidos obtenidos según el ejemplo 2, pero sólo con 50 % de las cantidades, se comprimieron en forma oblonga y subsiguientemente se revistieron con una película (ganancia de peso de 2 a 5 %) mezclando los ingredientes según la siguiente tabla:

Tabla 3:

| Componente         | mg   |
|--------------------|------|
| Opadry® II White   | 83,4 |
| Optaflow® WA       | 1,7  |
| Aroma de melocotón | 1,7  |

15

Ejemplo 4: gránulos

El polvo obtenido según el Ejemplo 1e se granuló en húmedo usando la granulación bajo alta cizalla con isopropanol como líquido de granulación mediante la adición de los ingredientes según la siguiente tabla:

20

Tabla 4:

| Componente           | mg   |
|----------------------|------|
| Premezcla (Ej. 1e)   | 2500 |
| Neosorb® (sorbitol)  | 1060 |
| Polivinilpirrolidona | 200  |
| Xantano              | 37,5 |

Ejemplo 5: preparación de un granulado final dispersable instantáneamente para rellenar bolsitas o cartuchos:

- 25 Se preparó una mezcla en seco mediante el mezclado de los ingredientes según la siguiente tabla y se sometió a un rellenado posterior en bolsitas o cartuchos.

Tabla 5:

| Componente   | mg     |
|--|--------|
| Gránulos (Ej. 4, variantes obtenidas de diferentes materiales de base) | 3797,5 |
| Aspartamo  | 15     |
| Saborizante*   | 70     |
| Ácido cítrico  | 155    |
| * "sabor refrescante", tal como cola, verbena, mora                    |        |

- 30 Ejemplo 6: preparación de un granulado final dispersable instantáneamente para rellenar bolsitas o cartuchos:  
Se preparó una mezcla en seco mediante el mezclado de los ingredientes según la siguiente tabla y se sometió a un

rellenado posterior en bolsitas o cartuchos:

Tabla 6:

| Componente  | mg     |
|---|--------|
| Gránulos (Ej. 4, variantes obtenidas de diferentes materiales de base | 3797,5 |
| Aspartamo   | 25     |
| Aroma de caramelo   | 100    |
| Aroma de vainilla   | 30     |

5 Ejemplo 7: preparación de polvos con capacidad de fluir

Se suspendieron en agua 9,6 kg de FeOOH (correspondiente a 6,0 kg de Fe) junto con las cantidades de excipientes y compuestos auxiliares mostrados en la tabla 7. 100 kg de la suspensión se sometieron a secado por atomización. La carga de hierro de los polvos obtenidos se da en la tabla 8.

10

Tabla 7:

| Producto  | Cantidad de FeOOH (kg) | Sacarosa (kg) | PST <sup>1)</sup> (kg) | Dextrina (kg) | Lycatab® <sup>2)</sup> (kg) |
|---|------------------------|---------------|------------------------|---------------|-----------------------------|
| a   | 9,6                    | 8,9           | 5,9                    |               | 3,0                         |
| b   | 9,6                    | 6,9           |                        |               |                             |
| c   | 9,6                    |               |                        | 6,9           |                             |
| d   | 9,6                    | 2,0           | 2,0                    | 2,9           |                             |
| e   | 9,6                    | 1,7           | 1,7                    | 1,7           | 1,7                         |
| f   | 9,6                    | 3,0           | 2,1                    | 0,9           | 0,9                         |
| g   | 9,6                    | 3,4           | 2,3                    |               | 1,1                         |
| <sup>1)</sup> Almidón de patata                               |                        |               |                        |               |                             |
| <sup>2)</sup> Almidón pregelatinizado, disponible de Roquette |                        |               |                        |               |                             |

Tabla 8:

| Producto   | Fe (% p/p) | FeOOH [Fe x 1,6] (% p/p) | LOD <sup>1)</sup> (aprox.) (% p/p) | Cantidad total de producto (kg) |
|--|------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| a  | 20-22      | 33,6                     | 4                                  | 28,6                            |
| b  | 34-36      | 56                       | 4                                  | 17,1                            |
| c  | 34-36      | 56                       | 4                                  | 17,1                            |
| d  | 34-36      | 56                       | 4                                  | 17,1                            |
| e  | 34-36      | 56                       | 4                                  | 17,1                            |
| f  | 34-36      | 56                       | 4                                  | 17,1                            |
| g  | 34-36      | 56                       | 4                                  | 17,1                            |
| <sup>1)</sup> Pérdida tras secar, determinada mediante un analizador de humedad con lámpara de halógenos (masa constante; cambio de masa no más que 1 mg en 180 segundos). |            |                          |                                    |                                 |

15 Ejemplo 8: transformación en comprimidos de los polvos con capacidad de fluir obtenidos

Los productos obtenidos en los ejemplos 7a) a g) se mezclaron con los ingredientes mostrados en la tabla 9a, y se formaron comprimidos de las mezclas obtenidas. El contenido de Fe, Fe liberado a pH 3 y la adsorción de fosfato de los comprimidos obtenidos se dan en la Tabla 9b.

20

La liberación de Fe se midió según la Farmacopea Europea capítulo 2.9.3, usando un equipo de disolución estándar y parámetros que se describen en la monografía. El medio de ensayo fue agua, el pH se ajustó a 3 usando ácido clorhídrico. Se tomaron muestras cada 2 h y el contenido de hierro se analizó por titulación.

25 La adsorción de fosfato se midió como se describe en el documento WO 2006/000547 disolviendo el comprimido obtenido en una cantidad definida de disolución de fosfato de una concentración específica, ajustando el pH a 3, haciendo reaccionar durante 2 horas a 37°C, centrifugando, decantando y midiendo el contenido de fosfato vía cromatografía iónica o determinación fotométrica.

Tabla 9a:

| Componente   | Cantidad (% p/p)              |
|--|-------------------------------|
| Polvo 7a) – 7 g) con capacidad de fluir  | 98-93, sin recubrir 98 a 95 % |
| Aroma que incluye un agente enmascarante del sabor (neohesperidina dihidrocalcona) | 0,2-1                         |
| Lubricante/deslizante/compuesto auxiliar del flujo                                 | 0,5-2 total                   |
| Compuesto auxiliar de la compresión (ProSolv®)                                     | 0,5-2                         |
| Recubrimiento opcional   | Máximo 3                      |

Tabla 9b:

| Producto | Polvo con capacidad de fluir usado | Carga de Fe (% p/p) | Fe liberado a pH 3 (% p/p) | Absorción de fosfato (mg P/mg Fe) |
|----------|------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 8a       | 7a                                 | 19,5                | 1,8                        | 0,314                             |
| 8b       | 7b                                 | 34,7                | 3,4                        | 0,319                             |
| 8c       | 7c                                 | 36,7                | 0,5                        | 0,241                             |
| 8d       | 7d                                 | 35,9                | 0,4                        | 0,216                             |
| 8e       | 7e                                 | 36,3                | 0,6                        | 0,229                             |
| 8f       | 7f                                 | 36,2                | 0,2                        | 0,219                             |
| 8g       | 7g                                 | 37,5                | 0,2                        | 0,170                             |

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende oxi-hidróxido de hierro en alta carga,
  - 5 en una forma adecuada para la administración oral seleccionada de comprimidos masticables, gránulos o bolsitas que contienen estos gránulos, en donde el oxi-hidróxido de hierro está presente en una cantidad del 10 al 80 % (p/p), expresada con relación al peso total de la composición, y en una cantidad de 700 a 1700 mg por forma farmacéutica, y
  - 10 en donde la composición contiene al menos un carbohidrato seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, dextrina y almidón, y más del 70 % del peso total de los ingredientes está formado por los ingredientes seleccionados de oxi-hidróxido de hierro, sacarosa, almidón natural, almidón pregelatinizado, un superdisgregante, dextrina y agua.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde de más del 70 % hasta el 100 % del peso total de los
  - 15 ingredientes está formado por los ingredientes seleccionados de oxi-hidróxido de hierro, sacarosa, almidón natural, almidón pregelatinizado, un superdisgregante y agua.
3. La composición según la reivindicación 1, en donde de más del 90 % hasta el 100 % del peso total de los
  - 20 ingredientes está formado por los ingredientes seleccionados de oxi-hidróxido de hierro, sacarosa, almidón natural, almidón pregelatinizado, un superdisgregante, dextrina y agua.
4. La composición según la reivindicación 3, en donde de más del 90 % hasta el 100 % del peso total de los
  - 25 ingredientes está formado por los ingredientes seleccionados de oxi-hidróxido de hierro, sacarosa, almidón natural, almidón pregelatinizado, un superdisgregante y agua.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende sacarosa y almidón.
6. La composición según cualquier reivindicación precedente, en donde el oxi-hidróxido de hierro contiene beta oxi-
  - 30 hidróxido de hierro.
7. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el oxi-hidróxido de hierro está presente en una
  - cantidad del 30 al 65 % (p/p), expresada con relación al peso total de la composición.
8. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el carbohidrato está presente en una cantidad
  - 35 total del 1 al 50 % (p/p), preferiblemente del 5 al 30 % (p/p), expresada con relación al peso total de la composición.
9. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende, además, uno o más agentes saborizantes,
  - edulcorantes, agentes potenciadores del sabor y/o agentes colorantes.
10. La composición de la reivindicación 9, en donde el edulcorante es un edulcorante natural o no natural seleccionado
  - 40 de un azúcar, un poliol, aspartamo, sucralosa, acesulfamina K y/o sacarina y el agente potenciador del sabor se selecciona de glicósidos, tales como neohesperidina dihidrocalcona, glicirrizina, glutamato.
11. La composición de las reivindicaciones 9 o 10, en donde el edulcorante está presente en una cantidad del 0,01 al
  - 45 2,5 % (p/p) y el agente potenciador del sabor en una cantidad de 0,1 a 10 ppm, cada uno expresado con relación al peso total de la composición.
12. La composición de la reivindicación 9, en donde el agente saborizante está presente en una cantidad del 0,01 al
  - 50 10 % (p/p), preferiblemente del 0,1 al 5 % (p/p), lo más preferiblemente del 0,1 al 1 % (p/p), expresada con relación al peso total de la composición.
13. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende uno o más excipientes, seleccionados de
  - superdisgregantes, agentes deslizantes, antioxidantes.
14. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende un superdisgregante individual, o una
  - 55 combinación de superdisgregantes o una combinación con uno o más disgregantes comunes.
15. La composición de las reivindicaciones 13 o 14, en donde el superdisgregante se selecciona del grupo que consiste
  - 60 en polivinilpirrolidonas reticuladas, almidones modificados y celulosas modificadas, preferiblemente el superdisgregante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas reticuladas.
16. La composición de las reivindicaciones 13, 14 o 15, en donde el superdisgregante está presente en una cantidad
  - del 0,1 al 10 % (p/p), preferiblemente del 0,5 al 8 % (p/p), más preferiblemente del 2,5 al 6 % (p/p), expresada con relación al peso total de la composición.
17. La composición de la reivindicación 13, en donde el agente deslizante se selecciona del grupo que consiste en

estearato de magnesio, derivados de sílice, tales como sílice coloidal, sílice pirógena, silicoaluminato de sodio hidratado, dióxido de silicio coloidal, talco y sus mezclas, preferiblemente estearato de magnesio, sílice coloidal o talco.

- 5 18. La composición de las reivindicaciones 13 o 17, en donde el agente deslizante está presente en una cantidad del 0,01 al 10 % (p/p), preferiblemente del 0,1 al 5 % (p/p), expresada con relación al peso total de la composición.
19. La composición de cualquier reivindicación precedente, que tiene una tasa de liberación de hierro de por debajo del 2,5 % p/p.
- 10 20. La composición de cualquier reivindicación precedente, en donde el oxi-hidróxido de hierro se estabiliza mediante un agente estabilizante.
21. La composición de cualquier reivindicación precedente, seleccionada de comprimidos masticables.
- 15 22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en forma de gránulos.
23. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y 22 en forma de bolsitas que contienen gránulos.
- 20 24. Las composiciones de cualquier reivindicación precedente, para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen hiperfosfatemia.
- 25 25. Las composiciones de cualquier reivindicación precedente, para su uso en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica.
26. Las composiciones de cualquier reivindicación precedente, que son esencialmente no bioabsorbibles.
27. Un método para preparar la composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-21 y 24-26 en forma de un comprimido, implicando dicho método la compresión directa o la granulación vía seca.
- 30 28. Un método para preparar la composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-20 y 22-26 en forma de gránulos, implicando dicho método procesos de granulación bajo alta cizalla, granulación en lecho fluido o de mezclado (en seco).
- 35 29. Un método para preparar la composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-21 y 24-27 en forma de comprimido, en donde se prepara una suspensión acuosa, que comprende al menos el 90 % (p/p) de los ingredientes basándose en el peso total de la composición final, la cual se somete, a continuación, a secado por atomización para obtener un polvo con capacidad de fluir, el cual se mezcla opcionalmente con los ingredientes restantes y se comprime subsiguientemente para obtener un comprimido.